ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 90

PHYSIOLOGIE SENSORIELLE DU FŒTUS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement 1981

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL SABATIER DE TOULOUSE

PAR

LAUBACHER François, Bernard, Gilbert
Né le 2 Février 1953 à NANCY (Meurthe et Moselle)

JURY :

Président M. BESSOU, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. RUCKEBUSCH, Professeur à l'Ecole Nat. Vétérinaire de Toulouse

M. TOUTAIN, Maître-Assistant Agrégé à l'Ecole Nat. Vétérinaire de Toulouse

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 90

PHYSIOLOGIE SENSORIELLE DU FŒTUS

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement

DEVANT

L'UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE

PAR

LAUBACHER FRANÇOIS, BERNARD, GILBERT
Né le 2 Février 1953 à NANCY (Meurthe et Moselle)

JURY :

Président M. BESSOU, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. RUCKEBUSCH, Professeur à l'Ecole Nat. Vétérinaire de Toulouse

M. TOUTAIN, Maître-Assistant Agrégé à l'Ecole Nat. vétérinaire d Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ministère de l'Agriculture

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur .....M. LAUTIE
Directeur honoraire .....M. FLORIO
Professeurs honoraires .....MM. BRIZARD
BERTHELON
SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire .....M. GODFRAIN
Professeur sans chaire .....MmeBURGAT-SACAZE

Pharmacie et toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire .....MM.RICO
Professeur sans chaire ..... BRAUN
Maître-Assistant ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire .....MM.PAVAUX
Maître-Assistant ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant ..... SAUTET

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire .....MM.RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie - Pharmacologie et
Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire .....MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire ..... CABANIE
Maître-Assistant Agrégé ..... MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire .....MM. LABIE
Maître de Conférences ..... EECKHOUTTE
Maître-Assistant Agrégé .....Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des Denrées alimentaires d'Origine Animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire .....MM. DORCHIES
Maître de Conférences ..... FRANC
Maître-Assistant ..... DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire .....MM. LESCURE
Maître de Conférences ..... GUELFI
Maître-Assistant ..... REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des
Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire .....MM. TOURNUT
Maître de Conférences ..... BEZILLE
Maître-Assistant ..... JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail
et des Animaux de Basse-Cour - Clinique
Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire .....MM. CAZIEUX
Maître de Conférences ..... GENEVOIS
Maître-Assistant ..... AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie
Chirurgicale - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire .....MM. FERNEY
Professeur sans chaire ..... ROYAL
Maître-Assistant Agrégé ..... TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique - Pathologie
de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES -
LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire .....MM. CHANTAL
Maître de Conférences ..... GANIERE
Maître-Assistant ..... PICAVET

Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE
IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire .....MM. LAUTIE
Maître-Assistant ..... PELLERIN

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire .....MM. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... DARRE
Maître-Assistant .....Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène
Générale - Zootechnie - Elevage Economie
Générale et des Productions Animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire .....MM. FALIU
Professeur sans chaire ..... GRIESS

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MES FRERES

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur BESSOU
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur de présider
notre jury de thèse.

Hommage respectueux

A Notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a accepté le sujet de notre thèse et sans le travail duquel elle n'aurait vu le jour.

Respects et gratitude.

Monsieur le Maître-Assistant Agrégé TOUTAIN
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a guidé avec bienveillance et amabilité tout au long de l'élaboration de ce travail.

Sentiments respectueux.

PLAN

INTRODUCTION .....P. 1

HISTORIQUE .....P. 3

CHAPITRE I : METHODES ET TECHNIQUES D'ETUDE .....P. 5

I ESPECES ETUDIEES .....P. 7

1 Le foetus humain .....P. 7
2 Les foetus animaux .....P. 7
21 Maturité sensorielle à la naissance .....P. 7
22 Espèces utilisées .....P. 9
221 Mouton
222 Vache
223 Cobaye
224 Autres Espèces

II PARTICULARITES DE LA VIE FOETALE ET INCIDENCES SUR L'EXPERIMENTATION .....P. 11

1 Détermination de l'âge foetal .....P. 11
2 Le foetus et son environnement .....P. 12
21 Le foetus et sa mère .....P. 12
22 La survie du foetus:Contraintes expérimentales .....P. 13
3 Particularités physiologiques du foetus .....P. 17
31 Le sommeil foetal .....P. 17
32 Le foetus;organisme en évolution .....P. 24
4 Contrôle de la santé foetale .....P. 25

III METHODOLOGIE EXPERIMENTALE .....P. 27

1 Etude chronique .....P. 27
11 Préparations chirurgicales .....P. 28
111 Les électrodes corticales
112 Les électrodes électromyographiques
113 Pression artérielle et mouvements respiratoires

II ACTIVITE FONCTIONNELLE .....P. 86
1 Preuves de la capacité visuelle .....P. 86
11 Apparition des premiers témoins de l'activité .....P. 86
12 Caractéristiques des réponses évoquées..P. 87
121 Latence et amplitude
122 Réponses aux stimulus répétés
123 Evolution
2 Stimulus visuels in utero .....P. 92

III ONTOGENESE DE LA VISION IN UTERO .....P. 93
1 Caractéristiques de la vision à la naissance (différences spécifiques) .....P. 93
2 Sommeil et vision .....P. 94
21 Rappels sur le sommeil .....P. 95
22 Le sommeil foetal .....P. 96
221 Identification des phases
222 Les mouvements oculaires
223 Evolution
3 Concepts sur l'ontogénèse .....P. 103
31 Sommeil paradoxal et maturation du système nerveux central .....P. 103
32 Sommeil paradoxal et vision binoculaire.P. 104
33 Mouvements oculaires du sommeil paradoxal et de l'Eveil .....P. 105
34 Autres théories .....P. 106
35 Conclusions .....P. 107

IV CONCLUSIONS .....P. 107

CHAPITRE IV : GUSTATION .....P. 110

INTRODUCTION .....P. 111

I RAPPELS EMBRYOLOGIQUES ET ANATOMIQUES .....P. 112

1 Formation des bourgeons du goût .....P. 112
2 Evolution .....P. 114
21 Multiplication .....P. 114
22 Répartition .....P. 114
3 Innervation des bourgeons .....P. 116
4 Conclusion .....P. 116

II ACTIVITE FONCTIONNELLE .....P. 117

1 Le goût chez le nouveau-né .....P. 117
2 Le goût et la déglutition chez le foetus ....P. 120
21 Etude neurophysiologique .....P. 120
22 La déglutition .....P. 124

III LES STIMULUS GUSTATIFS IN UTERO.....P. 125

1 Composition du liquide amniotique .....P. 125
2 Variations .....P. 126
21 Miction et Défécation .....P. 126
22 Les liquides trachéal et salivaire .....P. 127
3 Discussion .....P. 128

IV CONCLUSION .....P. 128

CHAPITRE V : SENSIBILITE CUTANEE.....P. 130

INTRODUCTION .....P. 132

I RAPPELS ANATOMIQUES ET EMBRYOLOGIQUES .....P. 133

1 Les récepteurs sensoriels cutanés .....P. 133
11 Les Thermorécepteurs .....P. 133
12 Les Nocicepteurs .....P. 134
13 Les Mécanorécepteurs .....P. 134
2 Formation .....P. 134

II SENSIBILITE TACTILE.....P. 136
1 Etude expérimentale P.136

11 Homme .....P. 136
111 Données comportementales
112 Discussion
12 Autres Mammifères .....P. 139
121 Etude comportementale
122 Etude électrophysiologique
- Les données
- Interprétation
13 Conclusions .....P. 144
2 Les stimulus tactiles in utero .....P. 144

III SENSIBILITE THERMIQUE.....P. 147
1 Le nouveau-né .....P. 147
2 Etude comportementale du foetus.....P. 148
3 Les stimulus thermiques in utero .....P. 149

IV CONCLUSION .....P. 152

CHAPITRE VI : OLFACTION .....P. 154

INTRODUCTION .....P. 156

I RAPPELS EMBRYOLOGIQUES .....P. 157

II ACTIVITE FONCTIONNELLE .....P. 158
1 L'olfaction chez le nouveau-né .....P. 158
2 Hypothèses .....P. 160

III CONCLUSION .....P. 160

CONCLUSION .....P. 162

ABREVIATIONS .....P. 167

BIBLIOGRAPHIE .....P. 168

INTRODUCTION

Par nécessité, tout être vivant doit s'intégrer à son milieu ; Pour cela, il reçoit de l'environnement de nombreuses informations sensorielles qui sont à l'origine de réponses adaptées.

A la naissance, le jeune mammifère quitte un milieu protégé pour gagner un environnement hostile auquel il doit s'adapter pour survivre ; A cet égard, on constate de grandes variations interspécifiques dans les capacités des nouveau-nés à mener une vie autonome. Pour certaines espèces, parmi lesquelles on retrouve tous les grands herbivores, le jeune présente un degré avancé de maturation cérébrale et sensorielle à la naissance ; Pour d'autres l'immaturité générale implique un contrôle du milieu par le comportement maternel.

Pour les premières espèces, la faculté de voir, d'entendre, de goûter et de sentir dès la naissance implique un développement complet de ces fonctions in utero ; En effet, il est inconcevable que des fonctions aussi complexes puissent apparaitre spontanément au moment de la parturition.

L'objet de notre thèse sera de rappeler les principales données bibliographiques relatives à l'ontogénèse des fonctions sensorielles chez les différentes espèces matures à la naissance et de décrire leur évolution in utero.

HISTORIQUE

La progression des connaissances dans le domaine de la vie foetale a été lente : Schématiquement on peut reconnaitre trois grandes étapes que l'on pourrait qualifier d'imaginative, de descriptive et d'expérimentale.

Jusqu'à la fin du XVIII siècle, les écrits et l'iconographie firent état de conceptions qui relèvent des idées philosophiques ou religieuses de l'époque. Ainsi, la Bible et les écrits anciens indiens, chinois et égyptiens contiennent de nombreuses allusions à la vie foetale.

Le roi d'Egypte, AMENOPHIS IV, vers 1400 avant Jésus Christ demandait au dieu Soleil, créateur du germe chez la femme, faiseur de semence chez l'homme, de donner la vie à son fils dans le ventre de sa mère, afin qu'il la protège pour qu'elle ne pleure pas, qu'il allaite l'enfant dans l'utérus... (44).

On trouve également dans les traditions des peuples primitifs, des danses, des mouvements, des positions, des attitudes dont la finalité est de mimer la vie avant la naissance (134).

HIPPOCRATE (460 avant Jésus Christ), ARISTOTE, PLINE, PLUTARQUE, LEONARD de VINCI relatent l'observation du développement embryonnaire des Batraciens, des Oiseaux, de l'Homme avec une iconographie souvent très riche (176). On constate cependant que peu d'études eurent pour objet le comportement du foetus.

Toutefois, certains auteurs, tel LEONARD de VINCI avaient envisagé des aspects de physiologie foetale tel que la miction du foetus in utero (176), de même, l'existence de la sensibilité thermique foetale fut suggérée au cours du XVII siècle par le philosophe LOCKE (99).

Il faut attendre le XIX siècle pour que la vie foetale fasse l'objet d'observations précises ; selon CARMICHAEL (44), PREYER en 1885 serait le premier à avoir envisagé scientifiquement le développement comportemental des espèces animales. Toutefois, à cette époque, les possibilités d'observation du foetus des mammifères restent limitées ; C'est ainsi qu'au début du XIX siècle BICHAT en arrive à affirmer : "L'ouïe n'est réveillée par aucun son, tout est calme, tout repose en paix pour le petit individu... il a de quoi exercer le toucher, dans ses mains déjà très développées, et sur quoi l'exercer dans les parois de la matrice. Et cependant il est dans une nullité constante d'action, parce que ne voyant,ne sentant, ne goûtant, n'entendant rien, il n'est porté par rien au toucher." (21).

Les études comportementales s'affinèrent progressivement lorsque l'on réussit à sortir les foetus d'animaux de leur milieu intra utérin pour les stimuler et pour observer leur réactions comportementales, cardiaques et respiratoires. BARCROFT réalise le premier film sur le foetus en 1939 (12) et la même année DAVIS décrit pour la première fois une réponse évoquée corticale auditive chez un homme (52). Cependant les progrès décisifs ont été réalisés ces trente dernières années avec la réalisation de préparations chroniques qui donnent la possibilité de stimuler et d'enregistrer les réponses foetales in utero,en continu.

METHODES ET TECHNIQUES D'ETUDE

I ESPECES ETUDIEES

1) Le foetus humain

Le but des études portant sur le foetus humain est de déterminer le plus précocément possible une souffrance foetale (51,90,167,174).
C'est ainsi que son comportement sensoriel peut apporter quelques données sur son état. Par exemple: une fréquence cardiaque foetale qui ne réagit pas à un stimulus sonore est d'un pronostic négatif (163).
Cependant,ces études sont,tant par leur aspect moral que technique,limitées, et c'est pourquoi l'essentiel des expériences est fait sur les animaux.

2) Les foetus animaux

21 - Maturité sensorielle à la naissance

Le milieu anténatal où règne une certaine "déprivation sensorielle" (160), permet la maturation des sens chez certaines espèces, alors qu'une période postnatale est nécessaire pour d'autres.

On peut en effet classer les Mammifères suivant leur degré de maturité à la naissance : partant du Cobaye nouveau-né, très mobile et presque indépendant au Rat de quelques heures, semblable à un foetus, l'Homme ayant un développement intermédiaire entre les deux catégories précédentes. La première catégorie avec le Mouton, la Chèvre, les Bovins, le Cobaye... est appelée "précoce" : les nouveau-nés de ces espèces naissent avec les yeux ouverts et avec des capacités sensorielles et motrices très importantes.

La deuxième catégorie avec le Rat, le Chat, le Chien, le Lapin.... représente les animaux dits "immatures" à la naissance. Ces animaux naissent avec les yeux clos et restent longtemps dans une position quasi foetale (175). Il est intéressant de noter que la vitesse de maturation postnatale est d'autant plus importante que l'animal nait immature.

Il faut également remarquer que chez les mammifères précoces, la maturité des structures musculaires et osseuses accompagne celle du système nerveux. Tout est suffisamment mature pour que le jeune subsiste avec un minimum de soins de la part de sa mère. Alors que pour l'autre catégorie, la naissance "prématurée" est compensée par un comportement maternel typique, spécifique de l'espèce.

Ainsi les jeunes herbivores tels que le veau, l'agneau, le poulain réagissent très précocément après la naissance à ce qu'ils voient : chez le veau, la discrimination des couleurs et la détermination de la taille des objets ne nécessite que 2 à 5 jours (156), alors que le chiot garde les yeux fermés jusqu'à 10-15 jours après la naissance.

Certains auteurs estiment que tenir compte de cette différence ne présente pas d'avantage. En effet, MYSLIVECEK (115) pense que si l'on explore les animaux qui naissent immatures dans les périodes suivant leur naissance, ils se trouvent au même degré de développement que les animaux naissant en état de maturité pendant les stades précoces de leur vie intra utérine.

Ceci est vrai si l'on néglige le milieu dans lequel se déroule la maturation.

Nous nous intéresserons surtout aux espèces matures à la naissance, les autres ne seront mentionnées qu'à titre de comparaison.

22 - Espèces utilisées

221 - Mouton (31,49,59,100, 133,145,146)

Le Mouton est une espèce animale de choix pour ces expérimentations (19), le foetus n'est pas de trop petite taille, ce qui permet une préparation facile à manier et relativement résistante face aux manipulations techniques.

Il est chirurgicalement facilement accessible en raison des caractéristiques anatomiques du placenta. Sa croissance est lente, et il est du point de vue physiologique relativement mûr à la naissance. D'autre part, il offre aussi l'avantage

que diverses fonctions nerveuses peuvent être convenablement étudiées dès les premiers signes de leur apparition, jusqu'au stade où elles ont atteint un haut degré de développement, et ceci avant de passer de la vie intra à la vie extra utérine (19).

BARCROFT et BARRON (12) ont trouvé que les premières réponses réflexes motrices à la stimulation afférente peuvent être déclenchées à partir de la région innervée par le Trijumeau à un âge foetal d'environ 40 jours, c'est à dire quand le foetus mesure seulement 3 centimètres de long et ne pèse que 10 grammes !

A ce stade, BERNHARD et coll. (19) ont pu soumettre avec succès le foetus à l'analyse électrophysiologique.

Il a également été montré que dans cette espèce, aucune relation ne lie l'état de vigilance de la mère et l'électrocorticogramme foetal, ce qui rend les enregistrements ECoG chroniques faciles (146).

222 - Vache (145)

Elle semble en première analyse présenter les mêmes avantages physiologiques que les petits Ruminants. Cependant, elle est très peu employée, certainement pour des raisons économiques.

223 - Cobaye (158,160,161)

Petit rongeur de laboratoire, le Cobaye a surtout été utilisé pour l'étude de l'ouïe (158,161), de la vue (160) et du sommeil (8).

Il est très intéressant pour son faible rapport longueur de gestation sur maturité sensorielle à la naissance.

Sa petite taille est simultanément un inconvénient et un avantage. Il est en effet assez difficile de poser des électrodes pour l'enregistrement de réponses évoquées d'une manière reproductible sur des foetus aussi petits, alors que la préparation avec foetus extériorisés, dans un bain chauffé est une technique pratique.

224 - Autres Espèces

Le Rat, le Rat-Kangourou, le Chien, le Lapin, la Souris, le Chat sont des animaux naissant immatures et ce sont eux qui serviront de référence dans cette étude.

II PARTICULARITES DE LA VIE FOETALE ET INCIDENCES SUR L'EXPERIMENTATION

1) Détermination de l'âge foetal

Il est nécessaire dans toutes ces recherches de donner un âge relativement précis du foetus pour dater les observations. En effet, des différences individuelles ont été montrées dans l'apparition de certaines fonctions ou de certaines structures.

Il faudrait donc étudier un même organe sur plusieurs foetus de même âge. La durée de gestation des animaux utilisés est variable. Bien sûr plus elle est courte, et plus la précision de datation doit être importante. Les variations individuelles sont en plus compliquées par les différences de méthodes employées pour identifier l'âge du foetus. En effet, on utilise aussi bien la date de conception, la date des dernières chaleurs, la mesure de la longueur ou du poids du foetus et le report aux tables de relation longueur-âge (62) ou poids-âge (19), que l'observation du développement des phanères (145).

2) Le Foetus et son environnement

21 - Le Foetus et sa mère

Le foetus est en relation continuelle avec sa mère. On peut donc penser que les stimulus atteignant celle-ci ont des répercussions sur celui-là. Ainsi, il a été montré que l'exposition de femelles Macaques gestantes à la lumière vive provoque chez le foetus une diminution de la fréquence cardiaque et du taux d'oxygène sanguin (111).

Une frayeur provoque chez la femme une tachycardie instantanée, qui est très rapidement suivie par la même variation du rythme cardiaque foetal (Pour la fumée de cigarette, malgré une tachycardie maternelle plus progressive, la vitesse et la nature de la réaction foetale sont pratiquement les mêmes (71)).

Chez la femme, JEANNEROD à montré sur des enregistrements continus de l'activité foetale pendant le sommeil de la mère que la fréquence des mouvements du foetus augmente dans 65 % des cas lorsque la mère fait une phase de sommeil paradoxal, tandis que le niveau d'activité décroit pendant les autres stades du sommeil (89).

Donc, dans les études où le foetus reste en relation avec la mère, il est nécessaire d'empêcher toute atteinte des sens maternels par le stimulus. Ceci se fait ou par dissimulation du stimulus (cache sur les oreilles) ou par anesthésie, ou par décérébration après anesthésie avec un produit à action et élimination rapide (18,59,105,132,133).

22 - La survie du foetus : Contraintes expérimentales

Le placenta est la zone des échanges foetomaternels. Les annexes foetales comprennent l'amnios, qui entoure le foetus et l'allantoïde reliée à la vessie foetale par le canal de l'Ouraque (Figure n° 1).
La surface des échanges foetomaternels est sensiblement égale à celle de l'intestin grêle avec un débit sanguin extrêmement élevé (Figure n° 2).

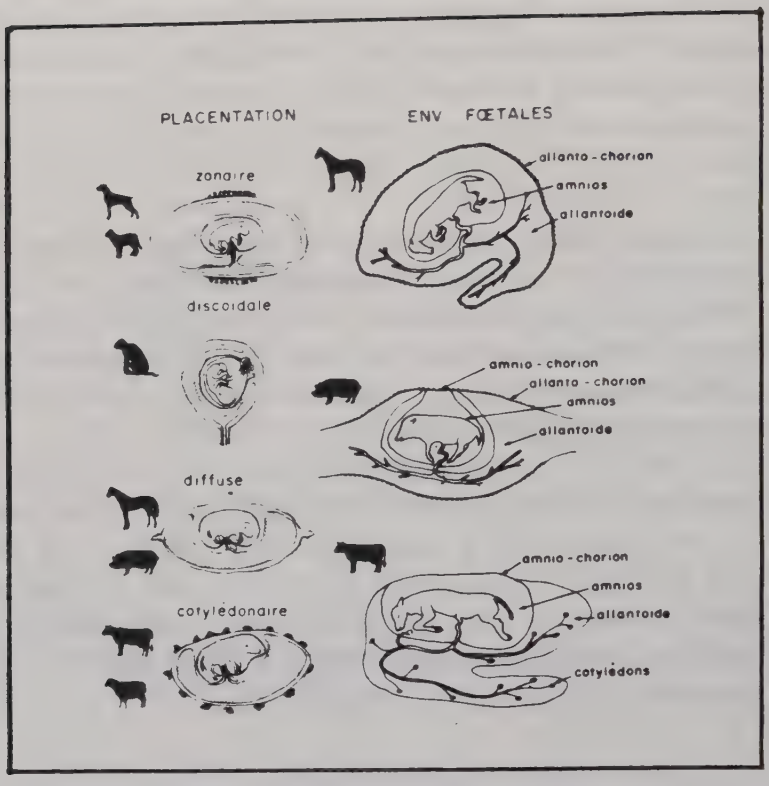


FIGURE N° 1

Types de placentation et enveloppes foetales, d'après RUCKEBUSCH (147).

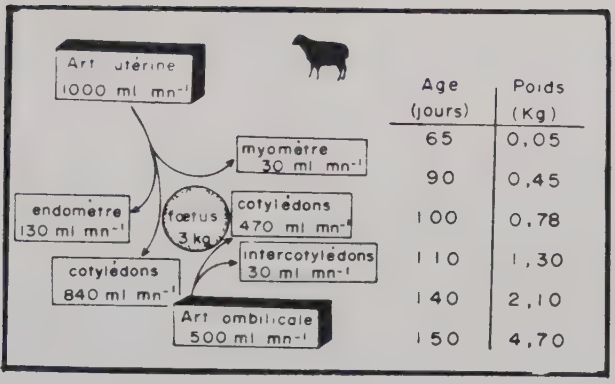


FIGURE N° 2

Circulation foetale chez le foetus ovin, pesant 3 kg à 143 Jours d'âge conceptionnel. Noter la rapidité de croissance pondérale durant le dernier mois de gestation. Le débit du sang dans l'artère utérine concerne pour les 4/5 les cotylédons, d'après RUCKEBUSCH (147).

C'est au niveau des enveloppes foetales et de la circulation ombilicale que siègent les problèmes techniques essentiels de l'expérimentation sur le foetus. L'avortement est toujours à craindre, que ce soit par décollement placentaire, suffusions, ou hémorragie.

Le foetus peut être totalement extériorisé du sac amniotique avec la circulation ombilicale intacte. Dans ce cas on doit veiller à ce qu'elle ne subisse aucun dommage : ni torsion, ni écrasement, ni desséchement. Toute interruption entraine une asphyxie progressive du foetus et une augmentation de la concentration des métabolites donc des observations expérimentales faussées.

Quand l'apport en oxygène du foetus diminue, les réflexes apparus le plus récemment sont les premiers à disparaitre (85).

Il faut cependant noter que le foetus de brebis de trois mois supporte sans dommage une anoxie totale de 40 mn, alors que la privation d'oxygène pendant 4-7 mn est fatale chez la brebis (151).

Dans certains cas, le foetus est isolé complétement en coupant le cordon ombilical.

Que la circulation ombilicale soit laissée intacte ou non, un foetus extériorisé doit être maintenu dans un milieu qui ressemble étroitement à son environnement normal.

S'il est placé dans un liquide, les caractéristiques du bain comme, la composition, la température et la circulation doivent être contrôlées (37). Les niveaux sonores et lumineux de

l'environnement immédiat doivent rester constants. Pour les expérimentations électrophysiologiques, il n'est pas nécessaire de mettre le foetus dans un bain, mais il doit être maintenu chaud et humide (37). L'extériorisation du foetus peut n'être que partielle et mommentanée, dans le but de placer le matériel nécessaire aux enregistrements.

Après laparotomie, hystérotomie et amniotomie, il faut refermer la cavité amniotique de façon étanche, sans perte de liquide. Cette manoeuvre est compliquée par la finesse et la fragilité des enveloppes.

Extériorisé ou non, si la circulation reliant le foetus à la mère est intacte, il faut envisager le passage transplacentaire des substances injectées à celle-ci.

Ainsi, une injection de Pethidine (DOLOSAL (N.D)) est pratiquement sans effet cardiaque sur le foetus alors que l'injection d'un anesthésique comme le Penthiobarbital sodique (NESDONAL (N.D)) ou d'un neuroleptique comme l'Acépromazine (VETRANQUIL (N.D)) provoque une tachycardie foetale (147). On a démontré récemment que ces trois produits induisent également des variations de l'ECoG foetal (148).

3) Particularités physiologiques du foetus

31 - Le sommeil foetal

GOODLIN et SCHMIDT (67), en étudiant les effets des stimulus sonores sur le rythme cardiaque du foetus humain, ont classé ses différents niveaux d'éveil. Ceux-ci vont d'un état "non réactif" à un état "hyperéactif".

DAWES et coll. (54), en observant des foetus d'agneau extériorisés avec la circulation ombilicale intacte et placés dans un bain, ont décrit trois états foetaux : un état d'éveil où l'on constate une vive réaction aux stimulus, un état de sommeil "léger" où la réponse est "paresseuse" et un état de sommeil avec mouvements oculaires et mouvements spontanés des oreilles, de la bouche et des membres.

Les études de RUCKEBUSCH (145,146,150) sur le sommeil du foetus de mouton, montrent l'évolution des états de vigilance et de sommeil au cours de la fin de la gestation : dans le dernier mois, l'agneau n'est éveillé que pendant 15 % du temps (146). L'évolution périnatale de la durée et de la nature du sommeil est donnée dans les diagrammes des Figures n° 3 et n° 4.

On a constaté des différences de réaction aux stimulus sonores suivant les états (91,146).

Ainsi, pendant une phase de désynchronisation de l'Electrocorticogramme (ECoG) (petites ondes pouvant correspondre au sommeil paradoxal ou à l'éveil), une stimulation auditive peut provoquer une action spécifique ou non. Dans certains cas, quand la fréquence cardiaque foetale est rapide, le tintement d'une cloche ne cause aucun changement sur l'ECoG avec cependant quelques légères modifications électromyographiques. Quelquefois, le même stimulus provoque la réapparition de sommeil à ondes lentes (synchronisation), sans conséquences sur le coeur ou les muscles (Figure n° 5).

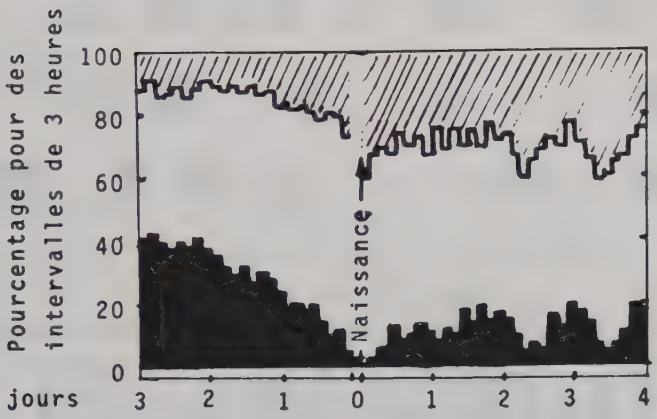


FIGURE N° 3

Phases de sommeil avec et sans mouvements oculaires du foetus durant la période périnatale. Le sommeil accompagné de mouvements oculaires (sommeil paradoxal) diminue de 41 à 20 % chez le foetus et à 12 % chez le nouveau-né. La proportion de sommeil non paradoxal reste semblable durant le part sauf pour les trois heures entourant l'expulsion du foetus, d'après RUCKEBUSCH et coll. (150)

: Eveil
: Sommeil lent
: Sommeil paradoxal

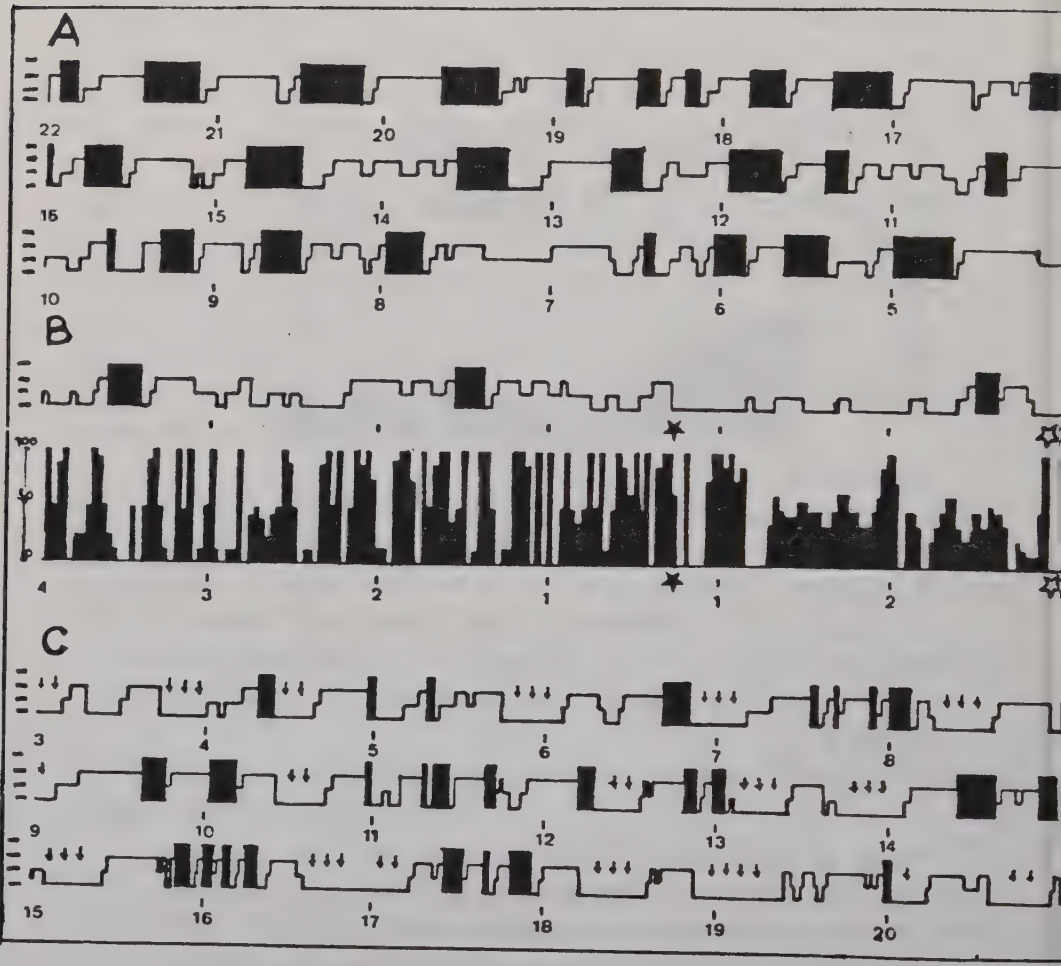

A
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
B
4
3
2
1
1
2
C
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

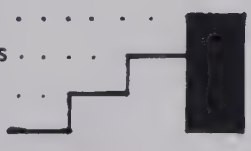
FIGURE N° 4

FIGURE N° 4

Activité électrocorticographique anté, péri et postnatale du foetus et activité électromyographique de l'utérus de la brebis.
Etoiles noires : début de l'accouchement
Etoiles blanches : fin de l'accouchement
Les flèches représentent les têtées du nouveau-né. Le sommeil paradoxal foetal et néonatal est en noir.

A: Période anténatale : la répartition horaire de l'activité ECoG reste pratiquement uniforme.
B: Période périnatale : on constate une diminution progressive du sommeil à ondes lentes et une augmentation des moments d'éveil.
C: Période postnatale : le sommeil paradoxal diminue en durée. Les périodes d'éveil sont très largement passées à têter la mère. Le sommeil à ondes lentes demeure inchangé.

S.P. : Sommeil Paradoxal . . . . . .
S.O.L. : Sommeil à Ondes Lentes . . . .
Somn. : Somnolence . . . . . .
Eve. : Eveil . . . . . .



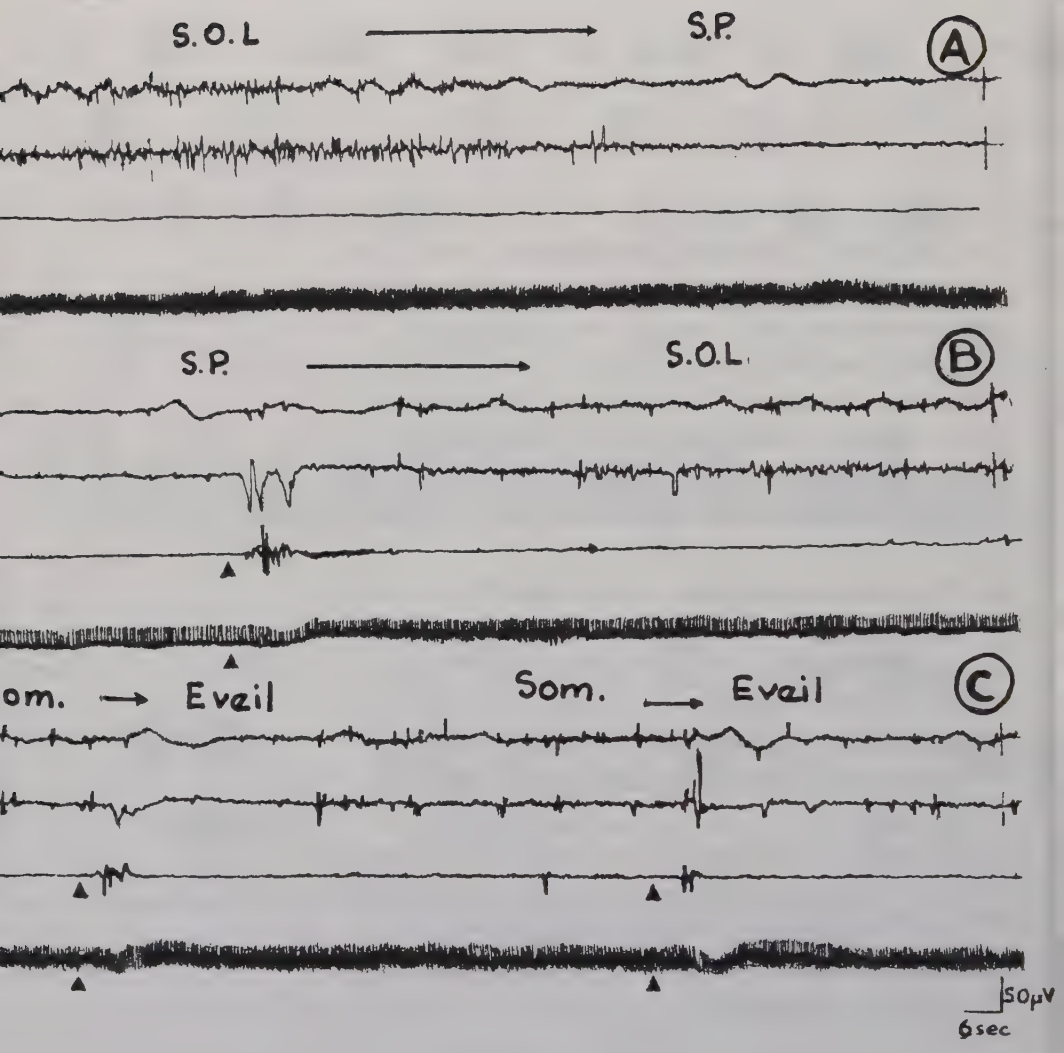


FIGURE N° 5

FIGURE N° 5

Comportement foetal. De haut en bas : ECoG antérieur, ECoG postérieur, EMG des muscles du cou, pression sanguine.
Les triangles pleins représentent le tintement d'une cloche pendant 4 secondes.

A : Passage d'une phase de sommeil à ondes lentes à une phase de sommeil paradoxal.

B : Stimulation auditive provocant un passage progressif d'une phase de sommeil paradoxal à une phase de sommeil à ondes lentes. Les muscles du cou et les effets cardiovasculaires indiquent la perception du stimulus. La bradycardie est marquée, provocant une hypotension transitoire.

C : Pendant la somnolence, la cloche provoque ou une tachycardie ou une bradycardie.

D'après RUCKEBUSCH (146).

S.O.L. : Sommeil à ondes lentes
S.P. : Sommeil paradoxal
Som. : Somnolence
P.S. : Pression sanguine

A l'aide d'un électrooculogramme, le premier état est identifié comme étant de l'éveil alors que le second est du sommeil paradoxal.

Toutes ces données démontrent donc que le foetus a des périodes d'activité (d'éveil) et d'inactivité (de sommeil), et que la nature de la réponse à un stimulus varie suivant ces états.

Il serait donc important de mentionner ces niveaux d'éveil (ou de sommeil) dans toute expérimentation sur le foetus.

32 - Le foetus; organisme en évolution

Quand on utilise les enregistrements électrophysiologiques pour l'étude des organes des sens du foetus, on constate une variation de la morphologie des réponses évoquées.

Chez le foetus de Cobaye, une stimulation visuelle (160) ou auditive (161) provoquent une réponse évoquée avec une composante initiale négative alors qu'elle est positive pour le nouveau-né.

Chez le foetus de Mouton (19), à 45 jours de gestation, la réponse évoquée tactile est monophasique positive, alors qu'à 70 jours, elle est positivo-négative et devient totalement négative à 100 jours de gestation.

SEDLACEK (160) a étudié l'évolution de la réponse évoquée visuelle du foetus de cobaye, il a montré que l'apparition des premiers mouvements respiratoires du foetus extériorisé est suffisante pour provoquer la naissance de l'onde positive typique du nouveau-né.

On constate ainsi l'importance de l'activation nerveuse non visuelle sur le système de projection optique spécifique.

La spécifité sensorielle d'un récepteur, montré par les ondes typiques de la réponse évoquée, n'est acquise bien souvent qu'après une maturation au cours de laquelle on note diverses figures d'enregistrement électrophysiologique.

Il convient également de rappeler ici la différence entre le "message sensoriel" et la sensation. En effet, la sensation doit être considérée comme le résultat de l'appréciation de certains éléments du message sensoriel par le système nerveux mature (20).

La sensation résulte bien souvent de l'activation de récepteurs de modalités diverses.

4) Contrôle de la santé foetale

Pour obtenir des réponses de foetus sains, il faut pouvoir déterminer le seuil à partir duquel le foetus devient pathologique.

De nombreuses techniques peuvent être mises en oeuvre pour contrôler le bien-être foetal.

Ainsi, sur le foetus in utero, les valeurs sanguines de la pCO_2, la pO_2 et le pH (26,34,35,37,91,102), les mouvements (69) et le rythme cardiaque foetal (50) sont de bons indicateurs d'une éventuelle souffrance foetale. Sur les foetus extériorisés, la température corporelle (19), l'ECG (133), les paramètres d'une réponse évoquée électrocorticale (158), la couleur des muqueuses du foetus et la jonction placentaire (118) peuvent être également utilisés.

RUCKEBUSCH a étudié l'évolution de certains paramètres lors de souffrance suivie de mort sur des préparations chroniques de foetus d'agneau in utero : 10 heures avant l'arrêt cardiaque, les ondes électrocorticales se désynchronisent définitivement, sans mouvements oculaires ni mouvements du corps, 5 heures avant l'arrêt du coeur, le rythme cardiaque devient irrégulier, puis 40 minutes avant, des mouvements complexes apparaissent (150).

Dans une étude ultérieure, il a montré l'évolution terminale de l'ECoG, du rythme cardiaque et de la pression artérielle (145).

Des périodes d'hypoxie par ventilation de mélanges gazeux à 8-15 % d'oxygène et l'injection intra-veineuse de bicarbonate provoquent de nets changements dans les réponses évoquées corticales par des stimulations électriques du museau de foetus de brebis à circulation placentaire intacte (83). Ainsi, si le foetus est "immature" (110 jours) le premier composant de la réponse évoquée électrocorticale est le plus sensible au manque d'oxygène et plus tard, on constate une sensibilité

supérieure de la part du deuxième composant.

III METHODOLOGIE EXPERIMENTALE

Nous ne pouvons décrire dans le cadre de ce travail toutes les techniques utilisées pour étudier les sens du foetus, elles sont nombreuses et très différentes.

Par exemple, certains foetus sont extériorisés et placés dans un bain alors que d'autres sont replacés dans leur milieu naturel avec différents instruments de mesure.

Certaines études sont faites sur des préparations aiguës, c'est à dire que leur utilisation ne dure que peu de temps alors que d'autres utilisent des préparations chroniques (enregistrement en continu sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines).

Nous décrirons dans ce travail les techniques se rapportant aux expériences citées chaque fois que celles-ci seront nécessaires à leur compréhension. Toutefois, comme la préparation chronique in utero semble être la meilleure pour l'étude du comportement sensoriel foetal ; nous en donnons ici la description.

1) Etude chronique

Cette méthode exige sur le plan chirurgical une asepsie rigoureuse ainsi que des manipulations utérines ou foetales

limitées, surtout à proximité du terme. Elle suppose, sur le plan des enregistrements,la lecture des tracés obtenus en continu, 24 heures sur 24 et la recherche d'une évolution des paramètres contrôlés (145).

11 - Préparations chirurgicales

Les interventions sont réalisées sur des brebis à jeun depuis 24 heures, sous anesthésie générale au Penthiobarbital (NESDONAL (N.D)) à la dose de 20 $mg.kg^{-1}$ I.V. (145), ou sous anesthésie épidurale lombaire avec un mélange de Bupivicaïne (0,25 %) et Lignocaïne (1 %) (54).

Elles comprennent : laparatomie au niveau du creux du flanc droit (145) ou sur la ligne blanche (54), incision du myomètre, taxis ménagé du foetus de manière à présenter à ce niveau la zone occipito-pariétale et ouverture de la membrane amniotique.

Le sommet du crâne du foetus est maintenu à la hauteur des lèvres de la plaie à l'aide de pinces à compresses de manière à éviter ou à réduire toute fuite du liquide amniotique.

111 - Les électrodes corticales (ECoG)

Sous anesthésie locale (145) ou non (54), une incision

cutanée permet de décoller la membrane périostée et de dégager la voûte crânienne. Après perforation de la paroi osseuse en quatre points à l'aide d'une fraise de dentiste, les électrodes corticales (vis argentées soudées à des fils gainés de plastique) sont vissées jusqu'à ce que leur extrémité repose sur la dure-mère.Ces points peuvent être déterminés par stéréotaxie, avec un appareil adapté au foetus d'agneau (102), ce qui permet de récolter des potentiels évoqués sur les aires de projection corticale précises. Ces électrodes sont ensuite isolées par une goutte de résine acrylique. La peau est soigneusement fermée par points séparés. En fin d'intervention, les fils de connexion des électrodes ECoG sont groupés de manière à pouvoir être tunnélisés à travers la paroi utérine. Cette précaution est prise en vue de la mise-bas durant laquelle des fils ne doivent pas être arrachés (145) (Figure n° 6).

112 - Les électrodes électromyographiques (EMG)

Des fils d'acier émaillé (diamètre 0,12 mm) sont glissés à l'intérieur d'une longue aiguille (diamètre 0,5 mm). Leur extrémité est dénudée sur quelques millimètres et repliée le long de l'axe de l'aiguille. Celle-ci, enfoncée à travers la paroi utérine dans la masse musculaire foetale, puis retirée, laisse l'extrémité de l'électrode fixée dans le muscle.

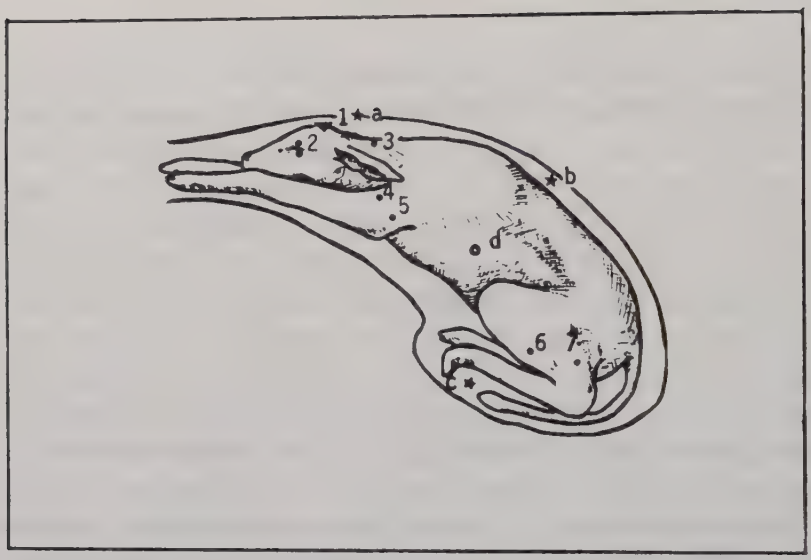


FIGURE N° 6

Position des électrodes électromyographiques et électro-corticographiques chez le foetus.
L'emplacement des électrodes ECoG est représenté par un triangle (1), celui des électrodes EMG par des cercles (2,3,4,5,6,7). Les 3 groupes d'électrodes fixées dans la paroi utérine sont indiqués par des étoiles (a,b,c,).
Le cercle correspond à la position du microballonnet (d), d'après RUCKEBUSCH (145).

Les électrodes EMG sont ainsi placées au niveau des muscles cervicaux supérieurs, des muscles extenseurs et fléchisseurs de l'épaule et de la cuisse, ainsi que de part et d'autre de la fissure palpébrale (145,146) (Figure n° 6).

Les mouvements oculaires peuvent être enregistrés par vissage oblique de deux électrodes le long d'une des deux crêtes orbitales supérieures. Elles détectent les mouvements verticaux et horizontaux (54,160).

113 - Pression artérielle et mouvements respiratoires

Le foetus est repoussé dans la cavité amniotique pour présenter dans la région opératoire soit la face interne de la cuisse (Triangle de Scarpa) en vue de dégager l'artère fémorale dans laquelle on fixe l'extrémité d'une sonde ; soit un espace intercostal dans lequel on insère un microballonnet remplit d'eau (145).

Ces enregistrements peuvent également se faire par mise en place d'un fluxmètre dans la trachée (54) et catheterisme avec une sonde manométrique de l'artère carotide (54) ou de l'artère axillaire (91).

114 - Motricité utérine et activité électrocorticale de la mère

Des électrodes émaillées en acier sont fixées à 2 mm d'intervalle, par groupe de trois, dans la paroi utérine en 4 points : à 10 cm de l'extrémité de la corne gravide, à proximité du col et à mi-distance entre les groupes précédents, enfin au milieu de la corne vide. La plaie est fermée par suture à points séparés en deux plans.

Des électrodes ECoG et orbitaires sont fixées sur le crâne de la mère en fin d'intervention (145).

JOST et coll. (91) fixent un écouteur dans une oreille du foetus en vue d'envoyer des stimulus auditifs avant de refermer l'ouverture.

12 - Enregistrements

Les tracés sont recueillis 24 heures sur 24 sur un électroencéphalographe avec une vitesse de déroulement du papier constante (2,5 $mm.s^{-1}$) ou à une vitesse plus importante (15 $mm.s^{-1}$) pour l'évaluation qualitative des différentes activités électriques. Le panneau d'entrée de l'appareil est fixé au niveau du creux du flanc droit de l'animal grâce à un harnais de manière à limiter les artéfacts dus aux mouvements (145).

L'activité électrocorticale foetale permet l'examen de réactions du foetus pour des stimulations variées ; visuelles, auditives, tactiles (145).

Les mouvements foetaux sont analysés quantitativement et qualitativement (mouvements corporels totaux ou segmentaires).

La fréquence cardiaque est obtenue par différence de potentiel entre une électrode ECoG et une électrode EMG (145) ou par l'intermédiaire des pulsations de la pression carotidienne (54) ou par une électrode monopolaire Ag-AgCl fixée dans la masse musculaire et donnant l'électrocardiogramme (ECG) et partant le rythme cardiaque (91).

La motricité utérine est déterminée par les salves de potentiel correspondant à la contraction de la paroi. L'analyse qualitative donne le sens de ces contractions (145).

On peut reprocher à cette méthode l'impossibilité de voir le foetus (37), c'est pourquoi la récente technique de préparation chronique, mise au point par MALONEY et coll. (100) mérite ici une brève description.

Ils placent une fenêtre dans l'utérus d'une brebis gestante qui permet l'accès direct à la cavité amniotique, en dehors de toute anesthésie (Figure n° 7).

La fenêtre peut être directement connectée à une enceinte extra utérine liquidienne totalement contrôlée et transparente, permettant ainsi des observations et des mesures des fonctions physiologiques périodiques.

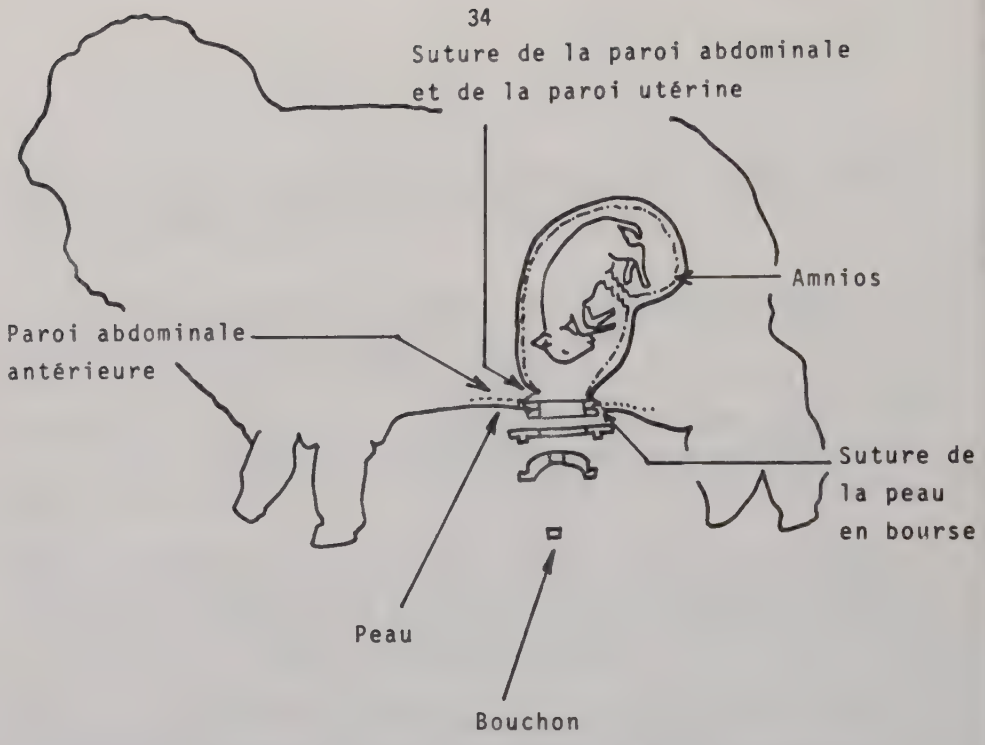


FIGURE N° 7

Diagramme schématique montrant la brebis et la fenêtre. Pour l'observation foetale, la brebis est placée dans un bâtit, au dessus de l'enceinte transparente liquidienne dans laquelle le foetus est laché librement, d'après MALONEY (100).

2) Etude aiguë

Cette méthode ponctuelle diffère de la précédente par sa durée. En effet, elle consiste à étudier un foetus, le plus souvent extrait du milieu intérieur, pendant un temps assez court.

Le problème essentiel inhérent à cette méthode est la circulation placentaire, en effet, au bout de deux heures, celle-ci est pratiquement divisée par trois. C'est pour cette raison qu'elle est de plus en plus délaissée au profit des préparations chroniques.

3) Technique d'exploration des systèmes sensoriels

31 - Le stimulus

311 - Définition

On ne peut reconnaitre à une forme d'énergie, d'intensité, de durée et de mode d'application donnés, la qualité de "stimulus" que par la réponse active de l'organisme sur lequel on la fait agir. Ainsi, le stimulus ne peut être défini que par la réponse (15).

Comme cette réponse à pour origine les récepteurs sensoriels, on ne peut donc classer les stimulus qu'en fonction des récepteurs, donc des sens étudiés.

312 - Qualités

Les stimulus utilisés pour mettre en évidence les réponses foetales doivent être définis quantitativement, qualitativement, présentés de manière reproductible et d'une intensité ad hoc (37).

313 - Les stimulus employés

L'audition

Le son résulte de vibrations d'un milieu élastique. Chaque vibration se caractérise par son amplitude qui correspond à l'intensité de la sensation reçue, par la fréquence (faible, elle donne un son grave ; élevée, elle donne un son aigu), par le timbre enfin qui dépend du nombre de sons associés au son fondamental (68).

L'intensité du son est déterminée par l'amplitude de la vibration sonore, elle est appelée : niveau de pression acoustique.

1 dB = 20 log (P/P_o) où P est la pression sonore variable et P_o la pression de référence égale à 0,0002 dynes/cm^2 ;

Le seuil perceptible par l'oreille humaine adulte est de 10 dB. L'intensité maximum est à peu près de 130 dB, au-delà, l'oreille éprouve une sensation douloureuse.

La fréquence s'exprime en vibrations par seconde ou cycles par seconde ; unité : 1 Hz = 1 c/s.

Les sons de fréquence faible correspondent à des vibrations lentes et donnent un son grave. C'est le contraire pour les fréquences élevées. Le champ auditif tonal pour l'oreille humaine adulte s'étend généralement de 20 à 20000 Hz. Le "la" musical est de 435 Hz.

Enfin le timbre permet d'identifier ce qui a produit le son.

Les stimulus sonores employés pour l'étude de l'audition foetale sont : des sons purs (sans timbre), des "clic" ou alors des bruits très riches tels que le tintement d'une cloche.

La vue

La lumière utilisée pour stimuler la vue des animaux est généralement caractérisée par la puissance de la lampe étant à l'origine du faisceau lumineux dirigé sur les yeux.

Le goût

Le stimulus gustatif est un produit dont la saveur est caractérisée par les papilles de l'homme comme acide, sucrée, salée

ou amère (68). Il est mis en solution à des concentrations variables (33,56) et déposé sur la langue de l'animal.

L'olfaction

Les stimulus olfactifs sont des produits volatiles portant des groupements chimiques spécifiques appelés osmophores. Ils sont très nombreux et différents : aldéhydes, alcools, cétones, phénols, éthers de phénol, acides et lactones (68).

Cependant aucune expérimentation n'ayant été faite sur le foetus, on ne peut décrire de stimulus typique.

Le toucher

Les stimulus tactiles sont des stimulations faites avec de fines aiguilles calibrées, dites aiguilles de VON FREY (82). Les stimulus thermiques sont des gouttes de soluté physiologique à des températures variables déposées sur la peau de l'animal (45).

32 - Enregistrement de l'activité provoquée

321 - Le Potentiel d'action (34,106, 141)

La propagation de l'influx nerveux se fait pour chacune des fibres qui forment un nerf, de façon isolée (la dépolarisation d'une fibre de gros diamètre ne modifie pas le potentiel de membrane d'une fibre plus fine), équivoque (le sens normal, orthodromique, est acquis par la présence des synapses qui fonctionnent comme des valves unidirectionnelles) et non décrémentielle (l'influx se retrouve toujours identique à lui-même le long du nerf) (147).

L'opération consiste à recueillir les influx émis à partir d'une seule fibre nerveuse afférente sensitive, après section de toutes les autres, (préparation monofibre) ou à partir de plusieurs fibres (préparation multifibre) :(Figure n°8).

322 - La Réponse évoquée, l'Electrocorticogramme (ECOG), l'Electroencéphalogramme (EEG) (13, 18,19,59,60,105,133,145,158,160,161)

Le cortex présente des aires de projection somesthésique, auditive et visuelle, mises en évidence par l'examen de l'amplitude, de la forme et de la latence des potentiels évoqués à ce niveau lors de stimulation périphérique (147). Pour recueillir ces potentiels, on met en place des électrodes au contact du cortex après perforation de la boite crânienne. La localisation de ces emplacements se fait en fonction de la topographie des projections corticales : (Figure n° 9).

Si l'enregistrement se fait à la suite d'un stimulus dans un milieu vide de toute autre stimulation de la même nature, on parle de potentiel ou de réponse évoquée.

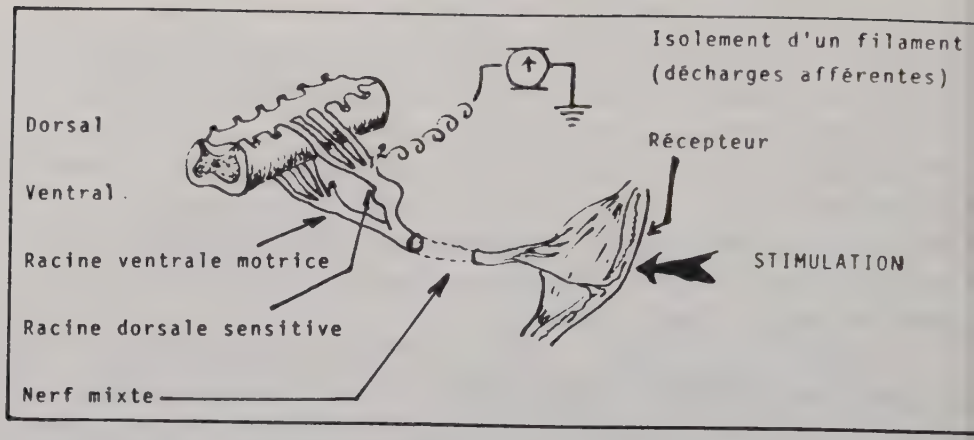


FIGURE N° 8

Isolement des fibres nerveuses en région medullaire après laminectomie, d'après RUCKEBUSCH (147).

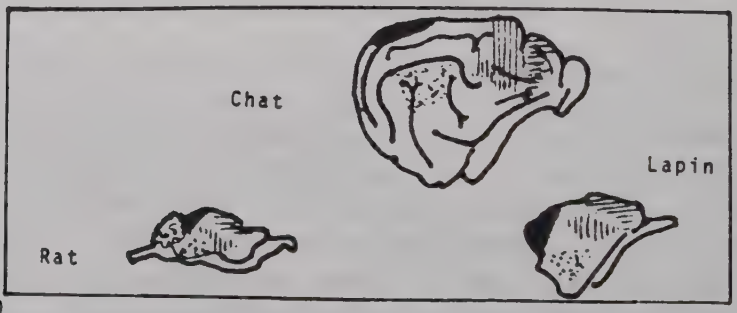


FIGURE N° 9

Topographie comparée des aires de projection corticale chez le Chat, le Rat, le Lapin, d'après RUCKEBUSCH (147).

: Aires motrices

: Aires somesthesiques

: Aires acoustiques

: Aires visuelles

Pour l'EEG, les électrodes sont placées sur la peau du crâne. L'ECoG demande une perforation crânienne pour atteindre le cortex. Cependant, l'EEG, comme l'ECoG enregistrent l'activité nerveuse sous-jacente, en continu.

Les activités électriques recueillies ont des signes inverses des événements qui leur ont donné naissance au niveau cellulaire, et correspondent à la somme algébrique de l'ensemble des phénomènes touchant une population de neurones. A l'échelon cellulaire, la dépolarisation facilite l'activité unitaire ; en revanche, l'hyperpolarisation comme celle obtenue au cours de l'anesthésie profonde par les Barbituriques, possède des effets opposés (147).

La synchronisation corticale correspond à des ondes (EEG,ECoG) d'amplitude importante, due à une dépolarisation synchrone de nombreux neurones. La désynchronisation résulte de dépolarisations cellulaires non simultanées.

Ces techniques d'étude sont les plus utilisées, parce que c'est l'évolution ontogénique des fonctions corticales qui fait l'objet des recherches actuelles.

L'EEG est surtout utilisé sur le foetus humain (153,159).

323 - La réponse au niveau des différents noyaux de relais des voies sensitives (108,136,144) :

Les voies sensitivo-sensorielles de l'adulte possèdent de nombreux relais dont certains peuvent être histologiquement localisés. Ce sont par exemple les corps genouillés, latéral

et médian, le noyau ventral du thalamus, le colliculus inférieur... (119)

L'ontogénèse de ces relais synaptiques a été étudiée pour certains sens.

La technique consiste à stimuler en amont, électriquement ou sensoriellement puis recueillir le potentiel provoqué à ce niveau. Ces études sont complexes et de ce fait peu nombreuses.

Ainsi ont été analysés les potentiels des noyaux des corps genouillés pour l'audition (115,136,144) et la vision (115) et les potentiels des noyaux du tractus solitarius de la moëlle pour le goût (108).

33 - Réactions témoignant la perception du stimulus

Ce sont ces réactions qui ont permis les premières études des organes des sens du foetus (12,130). Ce sont les plus faciles à constater, mais elles font appel à une maturation différente. En effet, leur existence demande une maturité non seulement sensitive mais également motrice.

331 - Mouvements corporels

Ces réactions de mouvements du foetus, en réponse à un stimulus, sont identifiées de différentes manières. Les mouvements peuvent être ou directement perçus par la mère, ou

sentis par palpation, (63,130,152), ou observés sur des foetus extériorisés, placés dans un bain (12).

Ils ont été également interprétés comme la cause de variations de pression intra utérine par l'intermédiaire d'un transducteur de pression introduit par voie cervicale au début du travail (70).

L'électromyographe enregistre par une électrode plantée dans le muscle les variations de potentiel intramusculaire (145, 150,151) ; Il détecte les contractions musculaires, qui, quand elles ne sont pas isométriques peuvent être à l'origine de mouvements.

De nombreuses autres techniques sont employées pour mettre en évidence les mouvements foetaux : le B scan ou B scope ou échographie bidimensionnelle (78,92,124), le foetomètre Doppler, employé par FRASER et coll. (65) et le tocodynamomètre (170). Toutefois celles-ci n'ont pas servi directement à l'étude des réactions aux stimulus sensoriels.

332 - Fréquence cardiaque

Les pulsations cardiaques foetales étaient recueillies en 1936 par l'intermédiaire d'un stéthoscope posé sur l'abdomen maternel et la mesure, au moyen d'un chronomètre, du temps écoulé pour 10 battements (164). Puis le phonocardiographe fut utilisé, il permettait, avec son microphone placé au même endroit que la capsule du stéthoscope, d'enregistrer la fréquence cardiaque en continu (17,102,168).

Le cardiotocographe, utilisant les ultra-sons est maintenant couramment employé pour cette étude (66,70).

Enfin, chez les animaux en préparation chronique, RUCKEBUSCH (145) exploite les variations de potentiel entre une électrode ECoG et une électrode EMG pour déterminer la fréquence cardiaque.

L'ECG foetal in utero est difficile à obtenir sans artéfacts (71), c'est pourquoi son utilisation pour évaluer la fréquence cardiaque foetale est peu courante.

333 - Autres réactions

La pression artérielle est enregistrée avec une sonde manométrique fixée dans l'artère fémorale (145) ou un cathéter enfoncé à partir de l'artère carotide vers l'aorte intrathoracique relié à un transducteur de pression (49).

La mise en évidence des mouvements respiratoires fait appel à un microballonnet inséré dans un espace intercostal (145).

CONDORELLI et coll. (49) enregistrent également la pression intra amniotique en enfonçant dans cette cavité un cathéter au travers de la paroi abdominale maternelle. Les variations de diamètre de la trachée extrathoracique sont détectées par une jauge au mercure placée autour de celle-ci. La pression intratrachéale est connue grâce à une cannule de verre enfoncée au fond de la trachée, et la pression intraoesophagienne grâce à un ballonnet placé au niveau du tiers

moyen de l'oesophage.

Tous ces paramètres sont bien souvent recueillis simultanément, permettant ainsi d'approcher de plus en plus l'état physiologique du foetus pendant les expérimentations.

AUDITION

INTRODUCTION

L'oreille, organe récepteur de l'audition, reçoit, amplifie et analyse les sons avant de les transmettre sous forme codée aux centres auditifs du cerveau pour qu'ils y soient traités.

Elle peut être divisée en trois parties principales : l'oreille externe, formée du pavillon et du conduit auditif ; l'oreille moyenne, séparée de la précédente par le tympan et communicant avec la suivante : l'oreille interne, par la fenêtre ronde et la fenêtre ovale ; Cette dernière étant reliée au tympan par la chaîne des osselets. L'oreille interne ou labyrinthe est formée par les canaux semi-circulaires et la cochlée (68).

Nous ferons dans un premier temps les rappels embryologiques nécessaires pour l'étude de cet organe chez le foetus, puis, dans une seconde partie, nous étudierons les preuves de l'activité auditive in utero, enfin, nous décrirons l'environnement sonore du foetus et son importance pour la vie postnatale.

I RAPPELS EMBRYOLOGIQUES ET ANATOMIQUES

1) Homme

Chez le jeune embryon (3mm), l'oreille se forme à partir d'un épaississement ectodermique, la placode otique (2). Cette placode s'invagine dans le mésenchyme qui l'entoure, un trou se développe pour prendre la forme d'une vésicule : la vésicule otique . Dès la quatrième semaine, cette vésicule se divise en deux lobes : l'un deviendra la cochlée et l'autre le labyrinthe (121). A six semaines, la cochlée est un petit tube courbé qui continue sa torsion sur lui-même et atteint les 2,5 tours de l'adulte à 9-10 semaines. Les rampes tympanique et vestibulaire se développent dès la 8° semaine dans la région de la fenêtre ronde et gagnent progressivement l'apex de la cochlée.

L'appareil sensoriel, l'organe de Corti suit le même cheminement dans son développement que le conduit cochléaire. Vers 4 mois, on distingue dans le tour basal des cellules ciliées internes et externes, la membrane tectoriale est libre, la membrane de Reissner ainsi que la membrane basilaire sont formées (40,121).

D'un point de vue structural, toutes les parties nécessaires pour la fonction auditive sont présentes et morphologiquement matures à 6 mois de vie intra utérine (121).

2) Variations interspécifiques

Le développement de l'oreille chez les autres Mammifères est très semblable à celui de l'homme. Chez le Cobaye, la cochlée a atteint les 2,5 tours de l'adulte à 28 jours (48) et le 33° jour, on distingue les rampes tympanique et vestibulaire.

Comme chez l'homme, l'évolution se fait de l'extrémité basale vers l'extrémité apicale.

Chez le Mouton de 50 jours de gestation, la cochlée fait 2,5 tours, mais il n'y a pas de cellules ciliées à ce moment là (171).

Des études ont montré l'influence des terminaisons nerveuses sur la différenciation des cellules de l'organe de Corti. Ainsi, chez la Souris (162), la différenciation des cellules sensorielles n'a lieu qu'après la pénétration des fibres nerveuses dans l'épithélium cochléaire.

Cependant chez l'Homme et le Lapin, on distingue les cellules ciliées avant les contacts synaptiques (116,117).

3) Organisation anatomique de l'oreille

Les Figures n° 10 et n° 11 donnent des rappels sur l'organisation anatomique de l'oreille de l'Homme ainsi que sur sa terminologie.

II ACTIVITE FONCTIONNELLE

1) Homme

L'audition du foetus in utero a fait l'objet de nombreuses observations.

Pour en dégager les principales conclusions, nous les avons subdivisées en études comportementales d'une part et études neurophysiologiques d'autre part.

Les premières sont les plus anciennes et comportent quelques rapports anecdotiques datant du début du siècle.

11 - Données comportementales

111 - Rapports anecdotiques

En 1925, PEIPER (130) remarquait qu'un klaxon d'automobile provoquait des mouvements du foetus chez des femmes enceintes proches du terme. Il a constaté ces mouvements sur le tiers des foetus qu'il a étudié, mais il n'obtient pas régulièrement de réponse à la seconde stimulation.

En 1927, FORBES et coll. (63), frappant avec un objet métallique sur le bord d'une baignoire en étain dans laquelle se trouvait une femme enceinte, constatent que ce choc provoque des mouvements du foetus. Ils rapportent également le cas d'une femme enceinte qui, au cours d'un concert, sentit, au moment des applaudissements de nombreux mouvements foetaux.

Ces premières observations suggéraient l'existence d'une réaction foetale en réponse à une stimulation sonore ou vibratoire. Mais était-ce dû à l'audition du foetus ou à une conséquence de ce que la mère avait entendu ?

112 - Etude scientifique

Influence de la mère

En cachant le stimulus foetal à la mère, par l'intermédiaire d'écouteurs produisant des sons neutres de 60 dB, TANAKA et ARAYAMA (167) étudient les mouvements et les variations de la fréquence cardiaque (FC) du foetus.

Les stimulus sont de 500,1000,2000 Hz pour une intensité intra utérine de 90 dB $\pm$ 6 dB (mesuré sur des cadavres). Les Tableaux n° 1 et n° 2 montrent les résultats de ces expériences : sur 134 foetus étudiés, 10 n'ont montré aucune réaction, 8 (6 %) réagissent uniquement par une variation de la FC, 50 (37 %) uniquement par des changements dans les mouvements et 66 (49 %) réagissent par les deux phénomènes. Donc 92 % (124/134) répondent aux stimulus sonores. Aucun foetus de moins de 7 mois n'y a répondu, bien que l'oreille soit formée à 6 mois.

TABLEAU N° 1

Réponse du foetus humain à une stimulation sonore en fonction de l'âge. La réponse suivant la stimulation est considérée comme positive si l'on constate un arrêt ou une apparition de mouvements foetaux ou encore un changement significatif de la F.C., d'après TANAKA et ARAYAMA (167).

Age de Gestation	Réponse		Total
	Positive	Négative	
6 mois	0	2	2
7 mois	5	4	9
8 mois	22	1	23
9 mois	29	0	29
10 mois	68	3	71
Total	124	10	134

TABLEAU N° 2

Nature des réponses du foetus humain aux stimulus acoustiques, d'après TANAKA et ARAYAMA (167).

uvements etaux	Fréquence cardiaque du foetus				Total
	Augmentation	Diminution	Augmentation et Diminution	Pas de Changement	
Provoqués	60	2	2	45	109
Inhibés	2	0	0	5	7
n influencés	3	3	2	10	18
Total	65	5	4	60	134

Par la dissimulation du stimulus aux oreilles de la mère, on constate que la réponse est propre au foetus. La nature de la réponse est variable, 81 % (109/134) répondent par des mouvements et 48 % (65/134) par une augmentation de la F.C.

La réponse cardiaque

La F.C. du foetus subit des changements en dehors de toute stimulation (Tableaux n° 3 et n° 4). GRIMWADE (70) étudie ces variations, leur importance, leur durée et les compare aux variations induites par les stimulus sonores.

Il utilise des sons de 500 à 1000 Hz pour une intensité intra utérine de 80 dB, émis en 1 à 22 épisodes de 20 secondes.

La réponse classique est montrée par la Figure n° 12. La variabilité de la F.C. est supérieure pendant l'application des stimulus : (Tableau n° 3) et, ces changements de F.C. sont de nature variable (Tableau n° 4).

Les conclusions sont très proches de l'étude précédente : 50 % des stimulus sonores provoquent une variation de la FC dont 94 % sont des accélérations. 78 % des réponses commencent dans les 5 secondes suivant le stimulus. (Ce qui peut montrer d'une certaine manière que c'est une réaction propre du foetus). 83 % des variations de la FC sont accompagnées de mouvements du foetus.

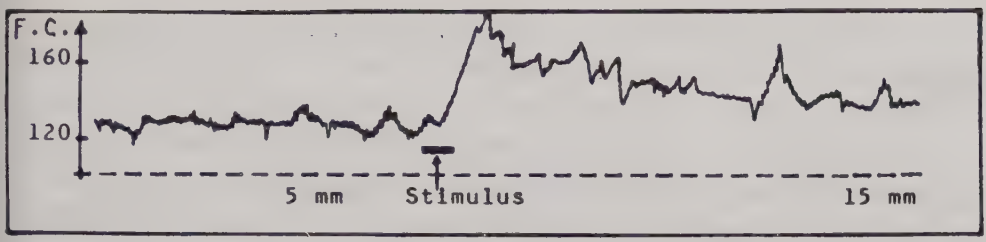


FIGURE N° 12

Augmentation temporaire de la F.C. foetale à la suite d'une stimulation sonore de 500 Hz, 80 dB, pendant 20 secondes, chez la femme, d'après GRIMWADE et coll. (70).

Nombre de changements de la FC sans stimulation en h^{-1}	Nombre de changements de la FC avec stimulation en h^{-1}
9 (3-21)	14 (7-27)

TABLEAU N° 3

Variabilité de la F.C. en l'absence et en présence de stimulation sonore, chez la femme, d'après GRIMWADE et coll. (70).

TABLEAU N° 4

Nature des variations de F.C. chez le foetus humain, d'après GRIMWADE et coll. (70).

	Changement de F.C. sans stimulation		Changement de F.C. avec stimulation	
	Tachycardie	Bradycardie	Tachycardie	Bradycardie
Importance	85 %	15 %	94 %	6 %
Amplitude de la variation (battements mn^{-1})	21 (15-50)	22 (15-40)	27 (15-56)	17
Durée de la variation (mn)	1,6 (0,2-6)	0,7 (0,2-2,5)	3,4 (0,2-10)	1,6 (0,5-2,7)
Mouvements simultanés (%)	82	31	83	0

De nombreux auteurs (114,164,177) ont étudié l'augmentation de la F.C..Ainsi à 7 mois, SONTAG et WALLACE (164) trouvent une augmentation moyenne de 8 battements par minute et de 13-14 battements par minute à terme. Cependant, ces résultats ont été obtenus avec un clic sonore, de nature uniquement vibratoire (120 Hz).

Le spectre des fréquences sensibles à l'oreille foetale parait avoir la même limite inférieure que celle de l'adulte (20 Hz) (68,177). Pour la limite supérieure, la fréquence maximum des stimulus utilisés est de 5000 Hz alors que l'oreille adulte est sensible à 20000 Hz (68).

12 - Données neurophysiologiques

SAKABE et coll. (153) ont tenté de recueillir l'électroencéphalogramme (EEG) foetal par des électrodes placées sur l'abdomen de femmes enceintes de 32 à 38 semaines de gestation. Ils décrivent une réponse évoquée "typique" pour un stimulus de 1000 Hz. Toutefois, ils ne retrouvent pas cette réponse sur tous les enregistrements. Ils se demandent, à juste titre d'ailleurs si la position des électrodes permet bien de recueillir l'EEG foetal. Pour une meilleure approche de l'EEG foetal, il faut attendre le début du travail de la mère. La dilatation du col permet alors de placer des électrodes à ventouse sur la peau du crâne du foetus. C'est ce que fait BARDEN (13), mais sur six foetus étudiés, il n'obtient qu'une seule réponse. Il est intéressant de noter que ce foetus est le seul dont l'accouchement n'a pas nécessité l'injection d'Ocytocine. La dilatation

cervicale était suffisante dès le début pour placer les électrodes.

SCIBETTA et coll. (159) enregistrent par l'intermédiaire d'électrodes semblables des réponses évoquées dont la latence de 200 à 500 ms est très proche de celle du nouveau-né. Cependant, ils notent une altération progressive de cette réponse au cours du travail, puis sa quasi disparition. Comme si la naissance induisait un changement profond du sens auditif ou de son interprétation au niveau des centres supérieurs. A 18 jours, la réponse évoquée est obtenue avec une amplitude importante, supérieure à celle du foetus. (Ils ne donnent pas de précision entre 0 et 18 jours).

Il est difficile de comparer les différents résultats obtenus sur EEG foetaux au cours du travail, car l'emplacement des électrodes varie suivant les sujets et il n'est pas toujours possible d'utiliser un point indifférent pour l'électrode de référence.

En définitive, par rapport au paramètre intéressant qu'est la fréquence cardiaque, l'EEG du foetus humain est trop tardif dans sa réalisation pour pouvoir apporter des éléments nouveaux sur l'audition foetale.

2) Autres Mammifères

21 - Le Cobaye

C'est chez cet animal que la maturation fonctionnelle de l'audition est la mieux connue. De nombreux travaux s'y

rapportent (48,140,141,158). Certaines observations ont été faites sur des préparations extériorisées, alors que d'autres furent faites in situ avec des préparations chroniques.

211 - Sur foetus extériorisés

ROMAND et coll. (141), après avoir étudié l'audition chez le chaton, se sont intéressé à celle du foetus de cobaye. La toute première manifestation de l'entrée en fonction des récepteurs cochléaires est l'apparition, à 48 jours de gestation, du potentiel microphonique cochléaire. Ceci pour des stimulus sous forme de "détonation d'intensité relativement modérée" de 300 à 6000 Hz. A 52 jours de gestation, on obtient le potentiel microphonique pour un stimulus de 100 dB à 600 Hz (140).

Ce potentiel augmente avec l'âge et diminue si la fréquence est inférieure à 600 Hz ou supérieure à 2000 Hz (48,140).

Le potentiel d'action du nerf cochléaire apparait 24 heures après le potentiel microphonique, mais pour des stimulus importants de 110 dB à 1000-3000 Hz (141). Sa latence est de 3,5 ms et la réponse "fatigue" facilement puisqu'elle disparait pour 10 stimulus par seconde alors qu'à 64 jours de gestation elle est de 1 ms et beaucoup moins "fatiguable".

Plus le foetus avance en âge, plus le seuil de ce potentiel diminue et plus les limites de fréquences s'élargissent.

212 - Sur foetus in situ (préparations chroniques)

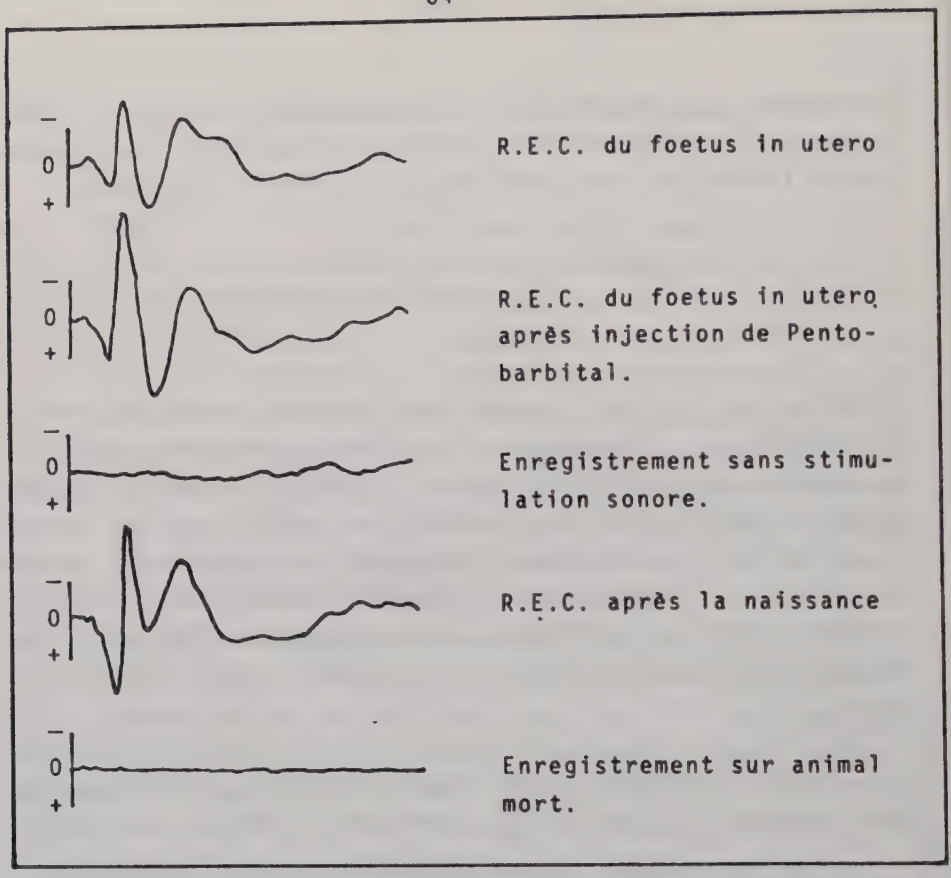


FIGURE N° 13

Réponse évoquée corticale (R.E.C.) auditive chez le foetus et le nouveau-né de cobaye, d'après SCIBETTA et coll. (158).

Au soixante sixième jour de gestation, soit deux jours avant le part, SCIBETTA (158) fixe des électrodes corticales sur des foetus de cobaye à la faveur d'une laparatomie. Il envoit des stimulus de 132 dB par un haut-parleur à quelques centimètres de la paroi abdominale maternelle. Bien qu'il note des variations individuelles, la réponse moyenne est une déflection négative suivie de deux déflections positives espacées d'une déflection négative (Figure n° 13). Lors de détresse foetale, le temps de latence augmente et l'amplitude diminue.

L'injection de Pentobarbital sodique (5 mg kg^{-1} en I.M.) à la mère provoque une augmentation d'amplitude avec peu de changements du temps de latence (Figure n° 13).

Chez le nouveau-né, dans les 2 heures suivant la naissance, l'amplitude de la réponse tend à augmenter, sans variation du temps de latence (Figure n° 13).

Il apparait donc que l'audition du foetus de cobaye est fonctionnelle avant la naissance et que très peu de différences existent entre ses manifestations électrocorticales et celles du nouveau-né.

22 - Le Mouton

Les études sur cet animal ont surtout porté sur l'évolution de son électrocorticogramme (ECoG).

Ainsi, la réponse évoquée pour un claquement de mains ou un clic sonore ne peut être obtenue avant 100 jours de gestation. Ceci a été montré sur des foetus extériorisés, non anesthésiés et avec la circulation placentaire intacte (18).

Les études actuelles faites sur cet animal sont surtout réalisées en préparation chronique.

RUCKEBUSCH (145) constate que l'agitation d'une cloche à 20 ou 30 cm de la paroi abdominale maternelle provoque une désynchronisation corticale, une bradycardie et l'apparition de décharges électromyographiques. L'adaptation est très rapide et la réponse corticale est la dernière à disparaître (les mêmes constatations sont faites sur une vache).

Dans une autre étude (146) la réponse au même stimulus (la cloche) lui permet de caractériser la phase de sommeil : lors de l'éveil, le tintement d'une cloche ne provoque aucun changement de l'ECoG, alors que lors de sommeil paradoxal, on constate l'apparition d'ondes lentes (cf. Figure n° 5, p. 22).

Donc si le foetus est en phase de sommeil paradoxal, il se réveille et on le remarque sur son ECoG alors que s'il est en éveil, rien n'est constaté.

3) Conclusion

Au terme de cette étude de l'activité fonctionnelle, on peut donc affirmer que l'audition du foetus est, en fin de gestation très semblable à celle du nouveau-né.

On peut ainsi présumer que si le milieu intérieur de la mère produit des bruits et si les bruits externes peuvent l'atteindre, le foetus entendra une partie de ce qui l'entoure.

III ENVIRONNEMENT SONORE DU FOETUS IN UTERO

1) Les stimulus endogènes

11) Expérience de SALK

En observant des mères Macaques et leur petit, SALK (154) fut impressionné par le fait que les femelles ont une tendance marquée à le prendre du côté gauche, contre le coeur. Sur 42 observations, 40 étaient en accord avec cette constatation.

Reprenant ces observations sur la femme, il note que 80 % des femmes tiennent leur enfant du côté gauche (Tableau n° 5).

	Côté de la mère contre lequel est tenu le bébé	
	Gauche	Droit
Mère droitière	83,1 %	16,9 %
Mère gauchère	78,1 %	21,9 %

TABLEAU N° 5

Côté du port du bébé en fonction de la latéralité de la mère, d'après SALK (154).

Il rapporte que WEILAND (1962) observant des gens portant des colis, avait constaté que 50 % les portent à droite et 50 % les portent à gauche.

Il examine également des peintures et des sculptures montrant un enfant dans les bras de sa mère : 80 % des scènes observées représentent la tête de l'enfant contre le coeur maternel.

Faisant ensuite référence aux travaux de COLLIAS et coll. en 1956 qui montrent qu'un stimulus auditif pour être marquant et "imprégnant" doit être intermittent et répétitif, il entreprend en 1960 une expérience très démonstrative.

La fréquence cardiaque moyenne d'une femme enceinte est de 72 battements mn^{-1} et comme c'est une des principales sources de rythme dans l'environnement auditif foetal, il observe des nouveau-nés et des jeunes enfants exposés à des conditions sonores variables, dont ce rythme cardiaque à 72 battements mn^{-1}.

111 - Sur les nouveau-nés

A 102 nouveau-nés normaux d'une nurserie, il présenta sans interruption pendant quatre jours cette fréquence cardiaque de 72 cs^{-1} à une intensité de 85 dB.

Pour déterminer les effets de l'exposition à ce rythme, il mesure l'évolution pondérale, la quantité de lait ingéré et l'importance temporelle des cris et des pleurs.

- Evolution pondérale

On constate qu'il y a plus de nouveau-nés qui gagnent du poids dans le groupe soumis à l'épreuve que dans le groupe de contrôle (Tableau n° 6).

- Quantité de lait ingérée

On constate qu'elle n'est pas significativement différente.

- Importance des cris

Il enregistre en continu tous les cris émis dans les chambres et estime l'importance de ceux-ci en donnant la proportion du temps pendant lequel on entend au moins un cri.

Ainsi pour le groupe de contrôle, 59,8 % du temps s'écoule avec présence de cris alors que pour le groupe d'épreuve, ce taux chute à 38,4 %.

Cette expérience prouve donc une véritable imprégnation de la fréquence cardiaque sur le nouveau-né. Mais SALK poursuit ces études sur les jeunes enfants, afin de comparer leur réaction à d'autres bruits.

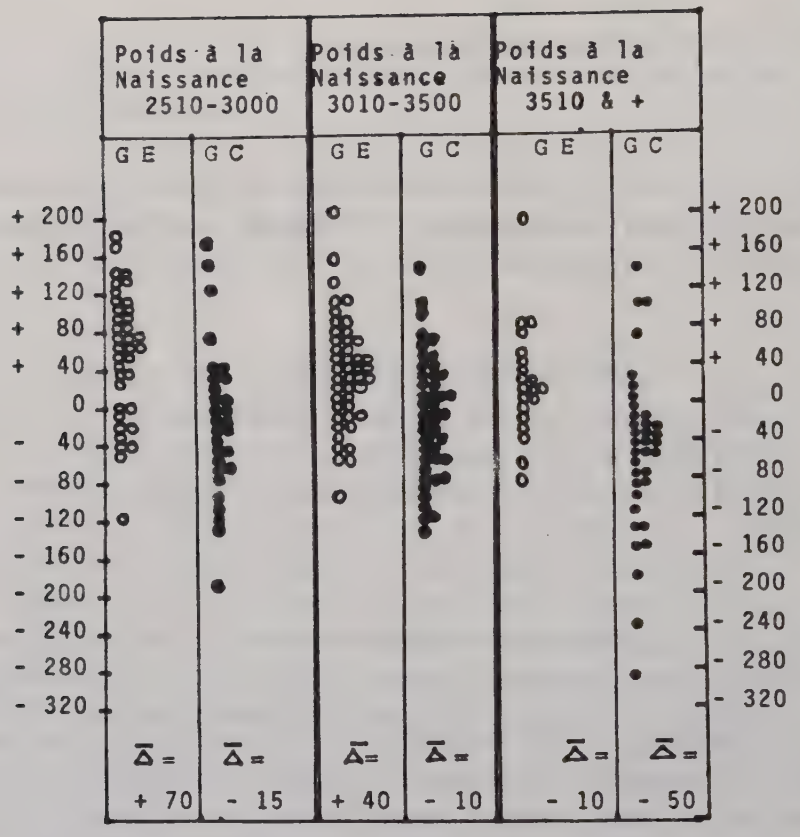


TABLEAU n° 6

Variation du poids (en g) du 1° jour après la naissance au 4° jour, d'après SALK (154).

G E = Groupe soumis à l'épreuve
G C = Groupe de Contrôle
Δ = Variation moyenne

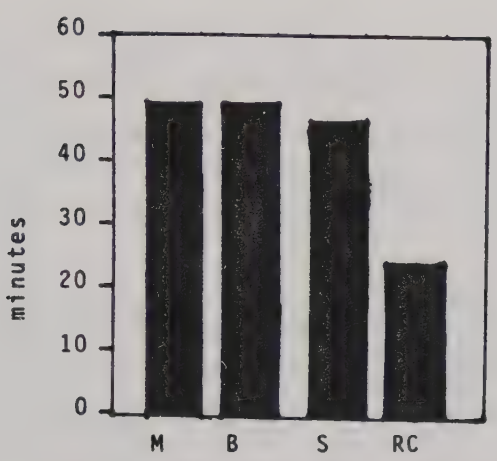


TABLEAU N° 7

Temps moyen mis pour s'endormir chez des enfants de 16 à 37 mois dans des conditions sonores différentes, d'après SALK (154).

RC : Rythme Cardiaque à 72 battements mn^{-1}
S : Silence
B : Berceuse
M : Métronome à 72 coups mn^{-1}

112 - Sur les jeunes enfants

Il utilise des enfants de 16 à 37 mois qui sont mis au lit et observés toutes les 5 mn afin de déterminer le temps nécessaire pour qu'ils s'endorment. Chaque enfant subit l'expérience 4 nuits, avec à chaque fois un stimulus sonore différent : ou le rythme cardiaque à 72 battements mn^{-1} ou un métronome à 72 coups mn^{-1} ou une berceuse ou alors le silence.

Les résultats figurant dans le Tableau n° 7 montrent que cette F.C. réduit de moitié le temps nécessaire pour que le sommeil gagne l'enfant.

12 - Analyse des bruits endogènes

En plaçant un microphone à côté de l'oreille foetale, dans la cavité utérine et dès la rupture des membranes, WALKER et coll. (177) ont étudié les bruits existant à ce niveau.

Ils constatent une intensité moyenne de 84-85 dB avec des pics de 94-95 dB correspondant à l'onde R de l'électrocardiogramme de la mère (0,3 seconde après) : Figure n° 14. Pour donner l'importance de ce bruit, rappelons qu'une motocyclette produit 90 dB ! Ils font de plus une analyse spectrale des fréquences rencontrées dans la cavité utérine (Figure n° 15).

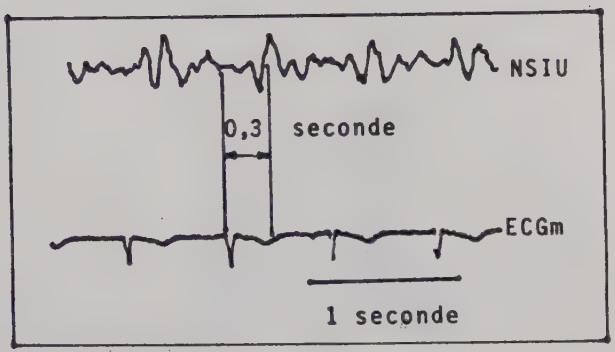


FIGURE N° 14

Correspondance entre l'ECG maternel (ECGm) et le niveau sonore intra utérin (NSIU), chez la femme, d'après WALKER et coll. (177).

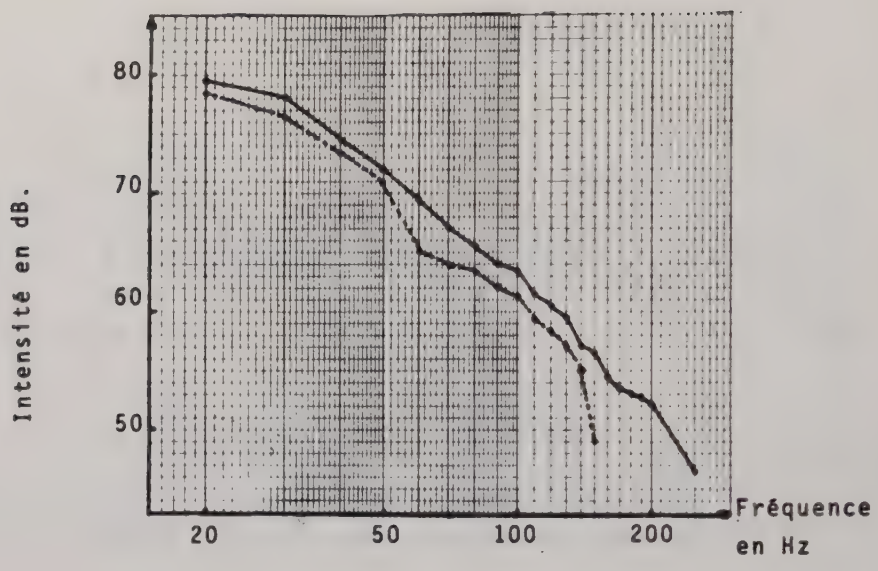


FIGURE N° 15

Spectre sonore de la cavité utérine,d'après WALKER et coll.(177

Ligne continue : femme enceinte
Ligne discontinue : femme non enceinte

13) Conclusions

On constate donc que le foetus vit dans un milieu très bruyant, et on est très loin de ce qu'écrivait BICHAT : "L'ouïe n'est réveillée par aucun son, tout est calme, tout repose en paix pour le petit individu." (21)

Les bruits lui sont fournis par la circulation de sa mère et surtout par les pulsations cardiaques. Ils atteignent un niveau de pression sonore (intensité) important : 85 dB en moyenne, et l'on peut penser qu'un bruit externe devra être relativement intense pour couvrir ce fond sonore permanent et atteindre l'oreille foetale.

Toutes ces études furent faites sur des femmes immobiles, or lors d'un déplacement quelconque, les contractions musculaires produisent du bruit et il serait intéressant de savoir quelle en est son intensité et si l'oreille peut l'entendre.

2) Les stimulus exogènes

Toutes les couches de tissus séparant l'oreille foetale du milieu extérieur provoquent une atténuation de l'intensité des sons émis dans l'environnement maternel. WALKER et coll. (177) étudient ce phénomène : ils envoient des sons de 100 à 3000 Hz par un haut-parleur à 15 cm de l'ombilic d'une femme enceinte et enregistrent le bruit final avec un microphone placé dans l'uterus après rupture des membranes.

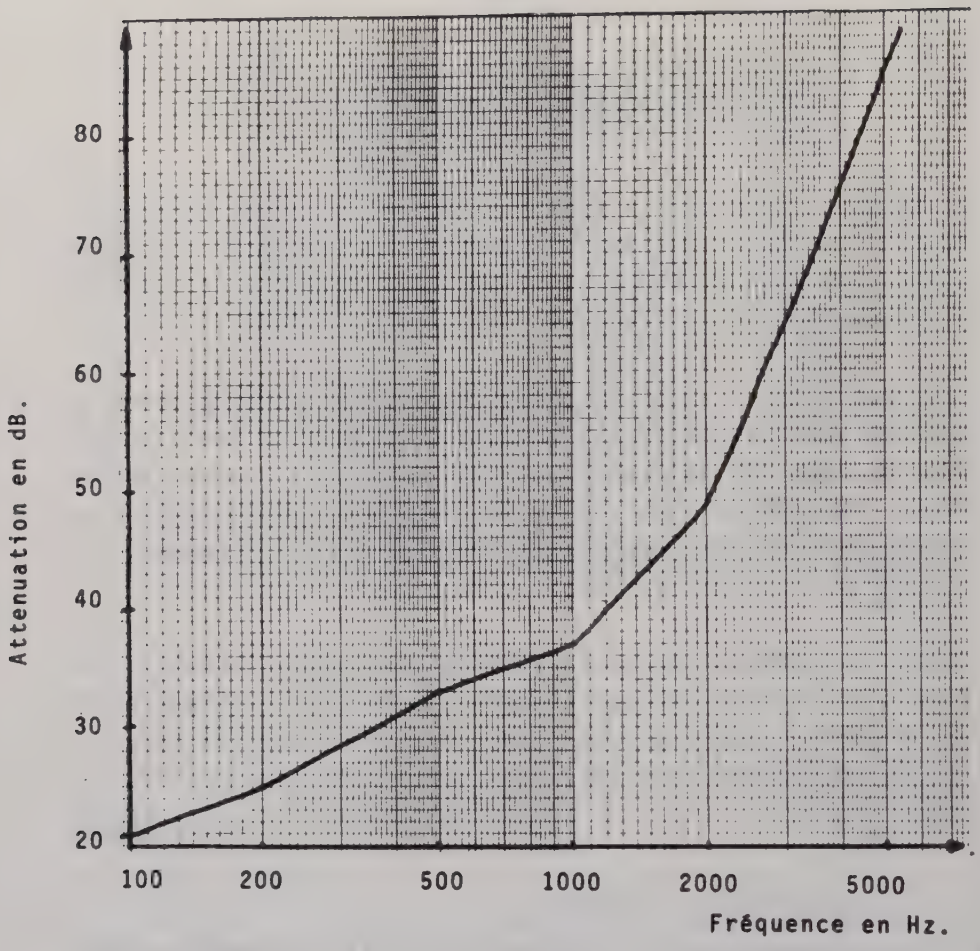


FIGURE N° 16

Atténuation des bruits externes par les tissus maternels, chez la femme, d'après WALKER et coll. (177).

Leurs résultats montrent une nette atténuation des bruits surtout pour des fréquences élevées : (Figure n° 16).

Ils utilisent cette courbe ainsi que les données de la Figure n° 15 pour affirmer que rarement l'intensité intra utérine finale d'un son né dans l'environnement, n'excède le niveau sonore intra utérin et ceci pour toutes les fréquences.

Les travaux récents de ANDO et HATTORI (3,4) montrent que des bruits de forte intensité sont certainement perçus par le foetus pendant la grossesse. Ils comparent les effets des bruits d'un aéroport sur 3 groupes d'enfants de 2 à 4 mois. Les enfants du groupe 1 n'y ont jamais été exposés même pendant leur vie foetale, ceux du groupe 2 ne l'ont subi qu'à partir de la 2° moitié de la grossesse, et ceux du groupe 3 y ont été exposés dès la conception.

Deux techniques sont utilisées pour recueillir les réactions du nouveau-né : l'électroencéphalogramme (EEG) et le pléthysmogramme du pouce. Ce dernier est obtenu par un appareil qui permet de détecter des variations de volume, en particulier celles dues à une vasoconstriction et témoignant de la perception d'un phénomène. Dans cette expérience, l'instrument est posé sur le pouce des enfants, dès qu'ils se sont endormis.

Lors de stimulation avec des bruits d'avion de l'ordre de 90 dB, près de la moitié des sujets du groupe 3 dorment toujours profondément et la plupart montrent peu ou pas de réactions sur leur pléthysmogramme ou leur EEG. Quant aux enfants des groupes 2 et 1, 50 % se réveillent et tous montrent une réponse sur leur pléthysmogramme.

Toutefois, tous les enfants (1,2,3) réagissent à l'audition de la IX° symphonie de BEETHOVEN, (juste avant les choeurs), dont l'intensité et le spectre de fréquences sont semblables à ceux des bruits de l'aéroport !

On note donc des réactions sélectives de la part de ces jeunes enfants.

IV CONCLUSION

L'audition chez le foetus apparait, pour les espèces matures à la naissance vers le début du troisième tiers de gestation.

La perception des bruits par le foetus se manifeste par des variations comportementales comme des mouvements et des variations de certains paramètres physiologiques tels que la fréquence cardiaque et l'EEG.

Cependant, l'oreille est soumise en permanence dans le milieu interne à un haut niveau sonore engendré par les turbulences du flôt sanguin et certainement les mouvements musculaires (37).

Cette stimulation continue, joue peut-être le rôle d'élément maturateur en donnant à l'oreille une impression constante et en cachant les bruits extérieurs qui pourraient entrainer une gêne, voire des troubles pathologiques (4).

VISION

INTRODUCTION

La rétine, située au fond de l'oeil est le récepteur sensoriel de la lumière. Après un bref rappel embryologique, nous présenterons les données électrophysiologiques obtenues chez le foetus de mouton et de cobaye car elles permettent d'apprécier les capacités de la vision pendant la vie intra utérine.

Nous envisagerons ensuite l'existence de stimulus visuels in utero.

Puis nous évoquerons la physiologie du sommeil chez le foetus car l'une des phases est caractérisée par des mouvements oculaires rapides, ce qui a suggéré des relations entre les états de vigilance et le développement de la vision.

Pour terminer, nous rappelerons les interprétations du rôle du sommeil foetal.

I RAPPELS EMBRYOLOGIQUES ET ANATOMIQUES

1) Homme

Le développement de l'appareil oculaire commence par une excroissance du télencéphale : la vésicule optique. Elle est attachée à la paroi du cerveau par le pédicule optique ; la vésicule s'invagine, formant une coupe à deux parois destinée à recevoir la rétine. Elle grandit vers l'arrière, le long du pédicule optique, vers le cerveau. Quand la vésicule est formée, l'ectoderme adjacent s'épaissit pour former la placode optique. Puis la placode s'invagine dans la vésicule et forme la cupule optique. Les couches fibreuses du bulbe de l'oeil s'organisent à partir du mésoderme environnant.

La différenciation des éléments cellulaires de la rétine débute dans la région centrale et progresse vers la périphérie (81,165). Les cellules ganglionnaires et les fibres nerveuses sont les premiers éléments rétiniens à apparaitre. Les cônes et les batonnets apparaissent en dernier (11,101).

A 3 mois, on distingue toutes les cellules, même les précurseurs des cônes (165). Vers le milieu du 4° mois, on reconnait les batonnets, mais comme pour les cônes, on ne distingue pas leur segment extérieur (81). Les synapses se forment vers la 18° semaine pour les batonnets et un peu avant pour les cônes (165). Pour ces deux types de cellules, leur prolongement en cône ou en batonnet s'opère après la synaptogénèse.

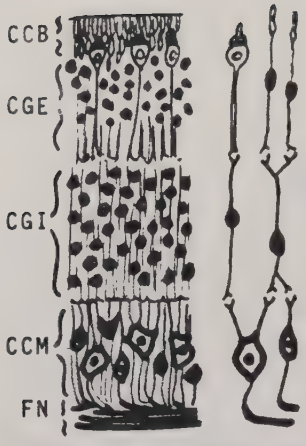
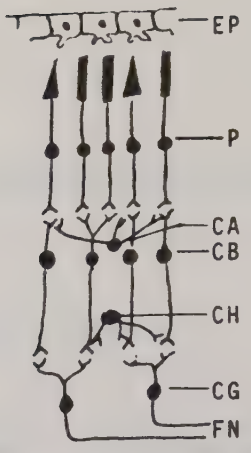


Schéma de la rétine à
25 semaines de gestation



Systématisation
chez l'adulte

FIGURE N° 17

Coupe transversale de rétine foetale et systématisation chez l'adulte (Homme), d'après PAVAUX (135).

CCB : Couche des Cônes et des Bâtonnets
CGE : Couche Granulaire Externe
CGI : Couche Granulaire Interne
CCM : Couche des Cellules Multipolaires
FN : Fibres Nerveuses (convergeant vers le Nerf optique)
EP : Epithélium Pigmentaire
P : Photorécepteurs
CA : Cellule Amacrine
CB : Cellule Bipolaire
CH : Cellule Horizontale
CG : Cellule Ganglionnaire

Au milieu de la gestation, le développement des cônes et des batonnets est net (Figure n° 17). Pendant le 6° mois, les paupières foetales s'ouvrent et la macula commence à se développer.

Les photorécepteurs de la fovéa, hautement spécialisés, sont les derniers à se développer (11,101).

A la naissance, le développement des photorécepteurs est complet, sauf pour la région de la macula, qui continue à se différencier pendant les quelques premiers mois (101).

En définitive, si l'on considère que la maturité structurale est acquise avec la mise en place des cônes et des batonnets, on peut affirmer que la rétine est prête à jouer son rôle de photorécepteur à partir de la seconde moitié de la gestation.

2) Autres Mammifères

Chez le rat nouveau-né, la rétine en est au même stade de développement que celle du foetus humain de 4 mois (39). On remarque également cette immaturité chez la souris (129), le chat (112,160), le lapin (120) et le chien (122). En revanche, la rétine des Primates est très différenciée à la naissance (96). Chez le macaque, des photorécepteurs ont commencé

à se développer à 100 jours de gestation (durée moyenne de gestation de 168 jours (147)) : vers 125 jours, la rétine a la plupart des caractéristiques de l'adulte. Toutefois, les cônes et les batonnets ne prennent leur structure définitive qu'après la naissance.

II ACTIVITE FONCTIONNELLE

Les études portant sur la fonction visuelle avant la naissance ont été réalisées sur le mouton (133) et le cobaye (160).

Les protocoles expérimentaux consistent à enregistrer les potentiels évoqués corticaux de foetus placés in vitro mais réunis à la mère par son placenta.

1) Preuves de la capacité visuelle

11 - Apparition des premiers témoins de l'activité

Des foetus de mouton de 81,92,111 et 124 jours d'âge conceptionnel montrent une réponse évoquée corticale lors d'une stimulation lumineuse (133). De plus, à 92 jours, le réflexe pupillaire est présent, ce qui suggère que la fonction rétinienne est établie à cette date.

Chez le cobaye, les premières réponses évoquées corticales apparaissent à 56-57 jours de gestation (160). On note que cette réponse correspond à celle obtenue chez un rat, 10-11 jours après la naissance (142), un lapin de 11 jours (103) et un chat de 3 à 4 jours (143).

12 - Caractéristiques des réponses évoquées

121 - Latence et amplitude

La latence de la réponse corticale évoquée par une stimulation lumineuse diminue avec l'âge chez les foetus de mouton (133) et de cobaye (160) (Figure n° 18 et Tableau n° 8).

De plus les ondes composant la réponse corticale changent d'amplitude. Chez le foetus de cobaye, l'amplitude de la première composante (une onde négative) (Figure n° 18) est 6 fois plus importante au moment du terme qu'à 56 jours de gestation, soit 12 jours auparavant (Tableau n° 8).

Chez les enfants prématurés, on a constaté que la latence des réponses électroencéphalographiques évoquées par une stimulation lumineuse augmente et que leur amplitude diminue au fur et à mesure que l'enfant prend de l'âge (178).

122 - Réponses aux stimulus répétés

A tous les âges, l'amplitude de la réponse diminue lors de stimulations répétées (133).

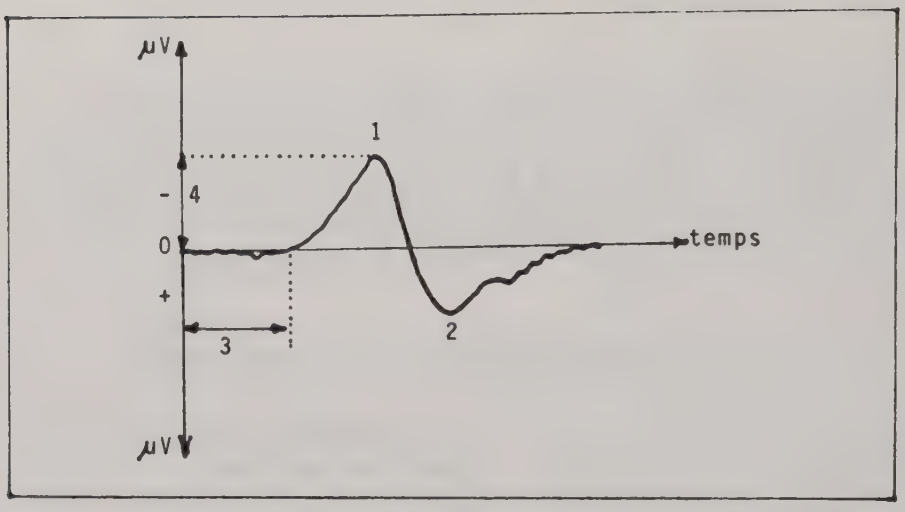


FIGURE N° 18

Schéma de la réponse évoquée visuelle corticale d'un foetus de cobaye de 56-57 jours de gestation, d'après SEDLACEK (160).

1 : 1° onde, négative
2 : 2° onde, positive
3 : Latence de la réponse
4 : Amplitude de 1

TABLEAU N° 8

Latence et amplitude des réponses évoquées visuelles corticales du foetus de cobaye en fonction de l'âge, d'après SEDLACEK (160).

Age ; en jours de gestation	Latence en ms	Importance relative	Amplitude de 1 (μV)	Importance relative
56 - 57	110,5 ± 6,92	100 %	44,2 ± 8,84	100 %
59 - 60	96,8 ± 13,52	87,6 %	131 ± 10,28	296 %
61 - 62	64,1 ± 9,94	58,0 %	155 ± 9,61	351 %
63 - 64	50,2 ± 3,49	45,4 %	192 ± 17,20	434 %
68 (terme)	49,8 ± 4,14	45,1 %	279 ± 23,61	632 %

Chez les plus jeunes cobayes étudiés (56-57 jours de gestation), la réponse évoquée corticale n'est obtenue qu'avec le premier flash d'une série.

Chez le foetus de 59-60 jours, le premier flash provoque la réponse d'amplitude la plus importante, les flashs suivant produisent des réponses d'amplitude décroissante. Ce phénomène s'estompe peu à peu pour disparaître chez le nouveau-né, même pour une fréquence de une stimulation par seconde (160).

123 - Evolution

La réponse évoquée par la stimulation visuelle chez le cobaye nouveau-né est très différente de celle du foetus (Figure n° 18 et Figure n° 19). Elle en diffère par la morphologie, avec la présence d'une première onde positive et par sa latence beaucoup plus courte. En s'intéressant aux facteurs capables d'expliquer cette évolution, SEDLACEK (160) suggère que la rupture du cordon ombilical, avec le début de la respiration pulmonaire, au moment de la naissance, est à l'origine de ce phénomène.

Le facteur responsable en serait une meilleure oxygénation du cerveau : en effet, la création d'un syndrome anoxique chez le nouveau-né permet de retrouver une morphologie semblable à celle du foetus pour les potentiels évoqués.

En définitive, on constate, au cours de la vie foetale une maturation de ces réponses évoquées visuelles, cela se traduit par une diminution progressive du temps de latence et une évolution des amplitudes. Cependant, les changements les plus importants ont lieu au moment de la parturition.

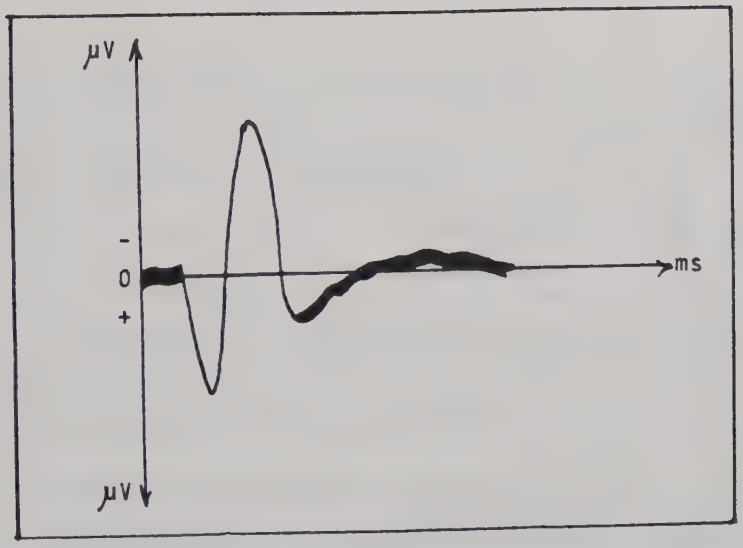


FIGURE N° 19

Schéma de la réponse évoquée visuelle électrocorticale du nouveau-né de cobaye, d'après SEDLACEK (160).

2) Les stimulus visuels in utero

On sait que des foetus de mouton de 125 jours de gestation, extériorisés et placés dans un bain chaud ainsi que des enfants prématurés de 29 semaines (54,178) ouvrent et ferment les yeux. Mais ayant les yeux ouverts, encore faut-il qu'un stimulus visuel les atteigne.

SMYTH (163) a obtenu sur un foetus humain dont il ne donne pas l'âge une augmentation du rythme cardiaque lors de l'illumination de l'abdomen maternel par une lampe au tungstène de 100 Watt. N'était-ce pas du à la chaleur ?

Il faudrait donc des conditions exceptionnelles pour que la lumière pénètre dans l'utérus.

Existe-t-il de plus in utero, comme il l'a été montré chez le chaton (23), une période critique caractérisée par la possibilité de modifier l'organisation du système visuel ? En effet, si on place dès la naissance un chaton dans un cylindre parcouru uniquement de raies verticales, avec une collerette autour du cou pour l'empêcher de voir son propre corps, les cellules de son cortex visuel ne répondent alors qu'à des orientations verticales. Si ce même chaton est ensuite replacé dans un environnement normal et qu'il a moins de trois mois (fin de la période critique) il pourra récupérer totalement en moins de deux heures. Si, en revanche, il a plus de trois mois, il demeure aveugle pour les orientations horizontales.

Il n'a plus alors qu'à orienter sa tête perpendiculairement pour pallier ce déficit... (112).

D'autre part, la spécificité des récepteurs visuels n'est peut-être pas immédiate. En effet, une pression modérée des globes oculaires est perçue chez l'adulte comme de nombreux points et phénomènes lumineux dus à l'activation non spécifique des cônes et des batonnets de la rétine. Ainsi, une variation de pression intraamniotique pourrait-elle être ressentie par le foetus de cette manière.

III ONTOGENESE DE LA VISION IN UTERO

1) Caractéristiques de la vision à la naissance (différences spécifiques)

Les facultés visuelles du nouveau-né sont variables suivant les espèces.

En effet, certains nouveau-nés possèdent une structure histologique rétinienne et une capacité visuelle beaucoup plus développées que d'autres. Chez les Primates nouveau-nés, le développement des photorécepteurs est complet, sauf dans la région de la macula (101), alors que chez le rat (39) comme chez la souris (129), le chat (112,160), le lapin (120) et le chien nouveau-né (10), le développement histologique correspond à celui d'un foetus humain de 4 mois.

Les premières réponses électrocorticales visuelles apparaissent chez le foetus de cobaye de 56-57 jours de gestation (160), alors qu'il faut 3-4 jours après la naissance chez le chat (143), et 10-11 jours chez le rat (142) et le lapin (103).

Que dire de la capacité visuelle du veau qui, quelques heures après la naissance répond aux stimulations visuelles et celle du chiot qui n'ouvrira les yeux que 10 à 15 jours après la naissance ?

Il existe donc de grandes variations entre les facultés visuelles des nouveau-nés, et l'on peut classer les animaux suivant leur maturité visuelle à la naissance.

2) Sommeil et vision

Comme nous l'avons déjà mentionné, le foetus présente différents états de vigilance, dont l'un, le sommeil paradoxal (SP) est caractérisé par l'occurence de mouvements oculaires.

Après avoir fait un rappel sur la terminologie relative au sommeil, nous décrirons les mouvements oculaires in utero et leur évolution.

Pour terminer, nous présenterons les théories explicatives concernant ces mouvements, caractéristiques du S.P.

21 - Rappels sur le sommeil (147)

On considère le sommeil de l'adulte comme un désintéressement psychosensoriel face au milieu extérieur. Il est identifiable par différentes données électrophysiologiques (ECoG, EMG,...) et des données comportementales.

Chez les espèces animales, les niveaux de vigilance ont été classés en 4 stades : l'éveil, la somnolence, le sommeil lent (S.L.) et le sommeil paradoxal.

1) L'éveil est caractérisé par un état plus ou moins actif, des mouvements volontaires, une ouverture palpébrale et un enregistrement ECoG montrant des ondes de fréquence élevée mais de faible amplitude (on parle de tracé désynchronisé).

2) L'état de somnolence ou de veille passive montre sur l'ECoG des ondes d'amplitude variée, formant des fuseaux, localisés en zone frontale ou occipitale selon le degré d'immobilité et d'occlusion palpébrale.

   Cet état conduit soit à l'état d'éveil (réaction d'éveil), soit au S.L..

3) Le S.L. montre des ondes de grande amplitude et de faible fréquence (on parle de synchronisation de l'ECoG).

4) Le S.P., comparable du point de vue ECoG à l'état d'éveil (ondes rapides de faible amplitude) est différencié de celui-ci par la présence de mouvements oculaires rapides et une chute complète du tonus musculaire, conduisant à l'effondrement postural de l'animal.

La succession des différents stades de vigilance suit un schéma relativement précis.

Après l'éveil, apparaît un stade de somnolence et le SL peut s'installer progressivement. En revanche, le SP apparait brutalement, toujours après une phase de SL (110). Les états de SL et SP se succèdent sous forme de cycles de 10 à 30 minutes chez les espèces animales et de 90 à 100 minutes chez l'homme.

La durée totale de sommeil est très variable selon les espèces : courte chez les Herbivores (3-5 heures) moyenne chez les Omnivores et les Carnivores.

22 - Le sommeil foetal

221 - Identification des phases

Les données comportementales utilisées pour déterminer l'état de vigilance chez l'animal adulte sont difficiles, voire impossibles à obtenir chez le foetus.

En effet, le tonus musculaire du foetus, sauf pendant les mouvements est nul ; l'implantation des électrodes donnant les

mouvements oculaires est bien souvent limitée à un seul oeil et les enregistrements sont contaminés par l'EMG des muscles orbiculaires (145).

On distingue chez le foetus de brebis (91,102,145), comme chez le foetus de cobaye (9) deux types principaux d'activité ECoG : des ondes d'amplitude faible mais de fréquence élevée : LVFA (Low Voltage Fast Activity) et des ondes de haut voltage à faible fréquence : HVSA (High Voltage Slow Activity) (102,150).

On peut considérer les périodes HVSA comme du SL puisque des stimulations extéroceptives provoquent une réaction d'éveil avec une désynchronisation corticale et des mouvements somatiques.

Les périodes de LVFA accompagnées de mouvements oculaires rapides sont identifiées comme étant du SP, mais quand il n'existe pas de mouvements des yeux, l'état est considéré comme de l'éveil (145), ceci est confirmé par l'existence des mouvements du foetus.

222 - Les mouvements oculaires

Les mouvements oculaires typiques du S.P. ont d'abord été décrits chez l'adulte.

On identifie tantôt des mouvements isolés, bien individualisés, nets, le plus souvent lents (14), facilement observés entre les paupières qui alors s'entrouvent, tantôt des mouvements rapides, d'amplitude variable, groupés en bouffées caractéristiques (5 à 40 mouvements chez le chat (14)), pouvant prendre une allure nystagmiforme (Figure n° 20).

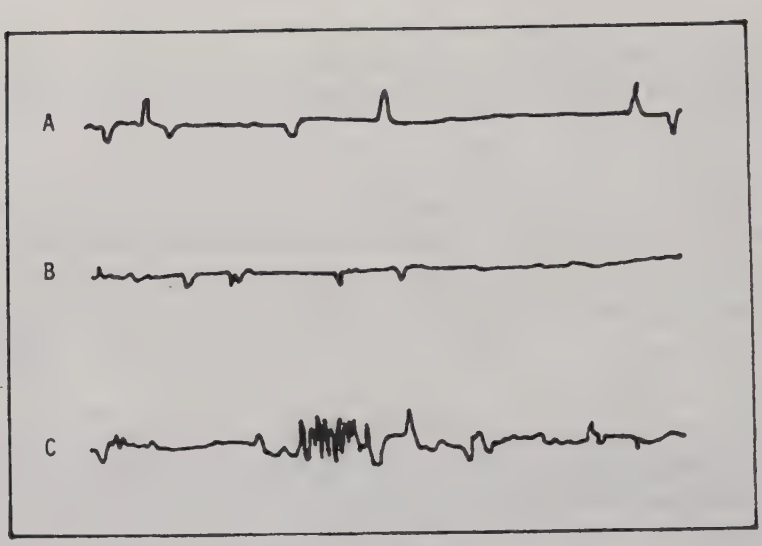


FIGURE N° 20

Tracés oculographiques montrant les divers types de mouvements oculaires (horizontaux) rencontrés au cours de l'éveil et du S.P. chez le Chat adulte, d'après MOURET (113).

- A : Au cours de l'éveil les mouvements sont nets, bien individualisés, rares.
- B : Mouvements isolés et en petits groupes (S.P.)
- C : Mouvements caractéristiques des yeux du S.P. avec présence d'une bouffée.

La pupille est en myosis très sérré, mais est parfois sujette à de brèves mydriases lors des bouffées de mouvements. 3 à 5 % des mouvements oculaires sont disconjugués (113).

Chez le raton et le lapereau, les mouvements oculaires sont de faible amplitude et n'apparaissent que vers le 5°-6° jour ; à partir du 13° jour, le jeune lapin présente des mouvements amples (93).

Chez l'enfant nouveau-né les mouvements oculaires sont fréquents et sont accompagnés de faibles mouvements des doigts (flexion, extension) plus ou moins rythmés, de mouvements de succion, de déglutition, de crispation des muscles de la face qui peuvent exprimer une véritable mimique du type moue ou sourire. Des mouvements plus précis sont possibles : élévation d'un bras, extension de la tête, mouvement de retournement (123).

Chez l'agneau nouveau-né, les mouvements oculaires surviennent par salves pendant 8 à 12 secondes à 2 ou 3 reprises, c'est-à-dire que leur durée n'excède pas 15 % d'une phase de S.P. (145).

Chez les enfants prématurés de 30 à 34 semaines de gestation les mouvements oculaires sont synchrones pour les deux yeux : mouvements verticaux largement prédominants, d'amplitude et de rapidité variables, isolés ou répétés, accompagnés presque constamment d'un petit déplacement de la paupière. Si celui-ci est ample, il peut entrainer une ouverture passagère de l'oeil (1 à 3 s). La synergie des mouvements des paupières est souvent incomplète, un seul oeil étant ouvert ou mis-clos alors que l'autre est fermé. Les mouvements horizontaux

sont rares dans le sommeil et prédominent au contraire dès que l'enfant semble éveillé, calme, yeux ouverts. (Cette prédominance n'existe pas chez le nouveau-né à terme (110)).

Enfin, alors que l'étude quantitative des mouvements oculaires foetaux est très avancée (14,93,113,146,149), il n'existe que peu de descriptions qualitatives de ces mouvements. Cependant, on a remarqué que le foetus de cobaye de 46 jours de gestation ne présente aucun mouvements des yeux, alors qu'à 48 jours, ceux-ci ressemblent à ceux du nouveau-né (8).

Sur le foetus de mouton à 0,8 du terme, RUCKEBUSCH (146) remarque que le SP est toujours accompagné de mouvements rapides des yeux. Pour une période durant à peu près 20 mn ces mouvements surviennent irrégulièrement 5 à 10 fois en bouffées de 10 à 40 secondes. La première bouffée apparait 24 à 72 secondes après la désynchronisation corticale, la dernière peut précéder de 2 à 4 mn les changements associés au réveil (Figure n° 2

223 - Evolution

Les enregistrements polygraphiques in utero chez la brebis mettent en évidence l'existence d'une évolution prénatale des états de vigilance, (cf. Figure n° 3 p. 19 et n° 5 p. 22).

L'ECoG discontinu des premières périodes de la gestation évolue rapidement vers un aspect qui est entièrement continu dès 47-48 jours (0,7 du terme) chez le cobaye (9) et dès 105 jours (0,7 du terme) chez le mouton (145). Une activité corticale discontinue est également notée chez le rat pendant la première semaine post-natale (94).

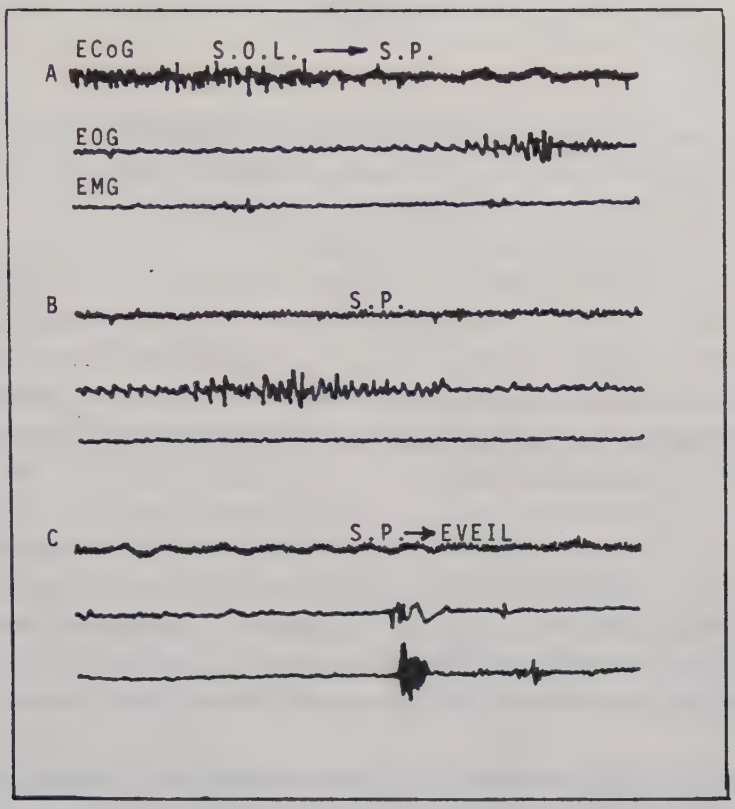


FIGURE N° 21

Mouvements des yeux d'un foetus de brebis à 0,8 du terme, pendant le S.P.. Ces mouvements sont révélés par l'EMG des muscles orbiculaires, d'après RUCKEBUSCH (146).

A : Au début du SP la désynchronisation de l'ECoG est suivie 24 secondes plus tard par des mouvements rapides des yeux.

B : Longue bouffée de mouvements rapides des yeux pendant le SP.

C : A l'éveil une petite bouffée de mouvements oculaires est accompagnée par une décharge EMG.

Dès 40 jours (0,6 du terme), les activations caractéristiques de l'éveil et du S.P. sont présentes chez le cobaye. Celles de l'éveil sont toujours très brèves.

La maturation du sommeil lent est tardive puisqu'il n'apparait chez le cobaye que vers 49 jours (0,8 du terme) sous forme de fuseaux corticaux (9). Ce stade transitoire avec fuseaux est également observé chez le foetus de brebis au même stade de gestation (0,8 du terme) (146) et chez le rat âgé de 12 à 16 jours (94).

Dès 53 jours chez le cobaye, les caractéristiques polygraphiques des différents états de vigilance du foetus sont proches de celles observées chez le nouveau-né ; cependant les amplitudes de l'ECoG continuent d'augmenter. Ce stade de l'ECoG adulte est décrit vers le 17° jour chez le rat (9).

De même, l'évolution de l'importance des différentes phases de sommeil chez le foetus de cobaye et de mouton est comparable à celle observée chez le rat après la naissance : prédominance remarquable du S.P. avant l'apparition du S.L. (80 à 90 % à 47-48 jours chez le cobaye (9)) , puis diminution de ce taux, corrélative à une augmentation rapide du S.L..

Le fait que les pourcentages de S.L. soient semblables au même âge, dans la vie intra et extra utérine prouve le rôle prépondérant de la maturation cérébrale dans le développement des états de sommeil.

3) Concepts sur l'ontogénèse

31 - S.P. et maturation du système nerveux central (72,112)

Pour DEMENT, le S.P. servirait de stimulation endogène, nécessaire à la différenciation structurale et à la maturation du système nerveux central, au cours de la vie foetale et post-natale (c'est-à-dire pendant la phase de croissance maximale du cerveau).

Ainsi chez le foetus in utero, le S.P. pallierait la pauvreté du milieu utérin et permettrait la différenciation neuronique, la maturation et la myélinisation des centres supérieurs.

Cela expliquerait l'intense activité cérébrale du S.P. et sa diminution après la naissance, la veille prenant peu à peu le relais.

On comprend aussi les variations interspécifiques des durées de sommeil paradoxal selon le degré de maturation à la naissance :

- Cobaye nouveau-né presque mature : S.P.=15 % du Sommeil Total (S.T.)
- Chaton : S.P.=90 % S.T.
- Raton (très immature) : S.P.=100 % S.T.

32 - S.P. et vision binoculaire (72)

La théorie de BERGER en 1969 expose que le S.P. jouerait un rôle spécifique dans le contrôle oculo-moteur : il existerait une correlation entre le taux de décussation des fibres optiques au niveau du chiasma et le temps de S.P., c'est-à-dire entre l'importance du S.P. et le type de vision : panoramique (décussation très importante) et binoculaire (décussation faible).

Ainsi le lapin, chez qui la décussation est presque totale, fait peu de S.P. alors que chez les carnivores et les primates où un tiers à la moitié des fibres optiques décussent, le taux de S.P. est élevé.

En effet, deux types de vision existent en fonction du nombre de fibres qui décussent. Pour les Herbivores, chez qui la vision est nécessaire pour surveiller leur entourage et la venue d'un éventuel prédateur, la vision est essentiellement panoramique, presque toutes les fibres décussent, ce qui signifie une réduction de la zone de vision binoculaire, c'est-à-dire de sensation stéréoscopique des images. En revanche,chez les Carnivores et les Primates les premiers étant d'excellents chasseurs capables de repérer une proie très précisément, la zone de vision binoculaire doit être importante pour une palpation oculaire très précise et une vision stéréoscopique donnant une bonne appréciation de l'image réelle.

Chez le foetus et le nouveau-né, le S.P. assurerait le développement du contrôle binoculaire, indépendamment des influx visuels survenant pendant la veille. On note en effet que les mouvements oculaires rapides sont souvent conjugués lors du S.P., alors qu'ils ne le sont que partiellement seulement pendant la veille chez le nouveau-né.

Peu à peu, la veille prendrait le relais, les voies oculomotrices et la perception binoculaire étant bien établies. Le S.P. ne fournirait plus alors qu'une activation périodique aux muscles oculo-moteurs, à rythme métabolique élevé et qui risqueraient de "s'engourdir" rapidement pendant le S.L.,

Grâce au S.P., dès le réveil, la coordination des mouvements oculaires serait assurée et la diplopie évitée.

33 - Mouvements oculaires du S.P. et de l'Eveil

On note un rapport étroit entre le nombre de mouvements oculaires pendant la veille et le nombre de mouvements oculaires rapides pendant le S.P. (non encore prouvé chez le foetus).

Ainsi, si le nombre de mouvements oculaires a été important pendant la veille, les mouvements oculaires rapides seront juste assez nombreux pour pallier le manque d'activité oculaire du S.L.. S'il y a eu peu de mouvements oculaires pendant la veille, la durée des phases de S.P. et leur richesse en mouvements oculaires rapides augmentent.

Cette théorie séduisante explique pourquoi le S.P. n'apparait nettement que chez les Mammifères : plus la décussation est partielle, plus le pourcentage de S.P. est important.

Elle permet également de comprendre les données de l'ontogénèse : les mouvements oculaires rapides du S.P., très importants chez le nouveau-né, permettraient d'assurer la vision binoculaire et la veille ne ferait que la développer ensuite.

On comprend également pourquoi le S.P. qui vient suppléer au manque d'activation du S.L., suit toujours le S.L., pourquoi la durée d'un épisode de S.P. est d'autant plus longue que l'épisode de S.L. est long.

Mais pourquoi la taupe qui est aveugle passe 25 % de son sommeil total en S.P. ?

34 - Autres théories

D'autres théories ne faisant pas intervenir les mouvements oculaires ont été élaborées.

L'une d'elles accorderait au S.P. un rôle dans le maintien de l'homéostasie corticale : le S.P. compenserait la désafférentation du S.L. grâce à des afférences endogènes et assurerait le maintien du tonus cortical.

Une autre voit dans le S.P. une sentinelle : le S.P. déclencherait de brefs éveils qui permettraient à l'animal de scruter l'environnement, le S.L. économisant l'énergie.

Enfin, plus récemment c'est la liaison fondamentale apprentissage-sommeil, mémorisation-sommeil qui a été soulignée (24,73).

35 - Conclusions

On voit donc en gros deux optiques se profiler :

- Une qui voit dans le S.P. un succédané de la veille dont il remplit les fonctions en préservant la continuité du sommeil.

- Une qui fait du S.P. un état de vigilance particulier, assurant des fonctions spécifiques qui ne peuvent être assurées ni par la veille ni par le sommeil, en particulier dans la consolidation mnésique après l'apprentissage.

Ces deux fonctions pourraient se compléter dans la phylogénèse (survie puis apprentissage) et l'ontogénèse (maturation puis mémorisation).

IV CONCLUSIONS

Les éléments nécessaires à la vision sont en place vers le début de la deuxième moitié de gestation chez les espèces naissant avec leur système visuel fonctionnel à la naissance.

Assez précocement l'étude électrophysiologique de ce système montre sa sensibilité à la lumière. Elle est révélée par les réponses évoquées électrocorticales. Il semble cependant qu'aucune stimulation lumineuse ne puisse atteindre les yeux du foetus.

L'étude des mouvements oculaires montre leur très grand nombre pendant la vie foetale et l'importance temporelle du S.P., l'état de vigilance qu'ils caractérisent.

Les différentes théories interprétant ces mouvements conduisent à penser que leur présence pallierait l'absence de stimulus du milieu intra utérin et assurerait un apprentissage de la vision binoculaire.

GUSTATION

INTRODUCTION

Le goût est à l'origine de la sensation de saveur des aliments.

Les récepteurs du goût, appelés : bourgeons du goût, sont localisés dans la bouche et principalement sur la face supérieure de la langue.

Pour étudier le goût chez le foetus, nous décrirons le développement embryologique des récepteurs et leur maturation fonctionnelle en rapportant les données neurophysiologiques.

Nous envisagerons ensuite la signification biologique de cette modalité sensorielle in utero.

I RAPPELS EMBRYOLOGIQUES ET ANATOMIQUES

1) Formation des bourgeons du goût

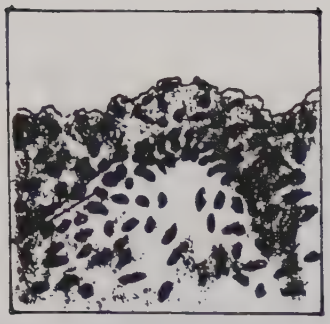
L'ébauche des bourgeons du goût correspond à une collection de cellules situées dans la future bouche du foetus sur le fond des cellules épithéliales. Chez le foetus humain, BRADLEY et STERN (38) nomment ces collections : "bourgeons présomptifs".

Initialement ils ne communiquent pas directement avec la cavité orale (Figure n° 22), les rapports avec la bouche s'établissent ultérieurement avec la pénétration des terminaisons nerveuses dans l'épithélium recouvrant les futures papilles gustatives (37).

Les premiers bourgeons présomptifs (Figure n° 22) sont vus dans les papilles fongiformes à 7 semaines de gestation chez l'homme (38) et chez le mouton (34).

La maturation morphologique des bourgeons, caractérisée par la présence de pore du goût (Figure n° 22) s'effectue vers la 12° semaine chez l'homme (38) et vers 100 jours chez le mouton (34).

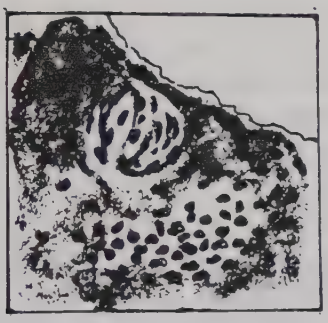
TUCKERMAN (173) a montré chez l'homme une maturation non synchrone des bourgeons des papilles caliciformes.



9,5 semaines
(53 mm)

11,2 semaines
(77 mm)
BOURGEON PRESOMPTIF

P.d.G.



16,2 semaines
(146 mm)
BOURGEON DU GOUT

2 P.d.G.

16,2 semaines
(146 mm)
BOURGEON DU GOUT
A 2 PORES

FIGURE N° 22

Coupes histologiques de langue foetale humaine à différents âges, d'après BRADLEY et STERN (38).

P.d.G. : Pore du Goût

2) Evolution

21 - Multiplication

Le nombre de bourgeons du goût par papille fongiforme augmente au cours de la vie foetale, chez l'homme (38), comme chez le mouton (34).

On ne connait pas le processus conduisant à cette multiplication : On n'a pas trouvé de bourgeons présomptifs sur le foetus avancé en âge, cependant, des bourgeons à pores multiples ont été remarqués par BRADLEY (38) entre la 16° et la 20° semaine de gestation (Figure n° 22) chez le foetus humain.

22 - Répartition

Les récepteurs du goût du foetus humain se situent sur la face dorsale des papilles caliciformes (28,137), alors qu'ils sont dans les espaces interpapillaires chez l'adulte (7) (Figure n° 23).

Il existe donc probablement deux systèmes de formation de ces récepteurs, dont l'un, le seul connu, est celui passant par l'intermédiaire des bourgeons présomptifs. On ne connait pas le mécanisme ni la cause de la répartition différente des bourgeons entre l'adulte et le foetus.

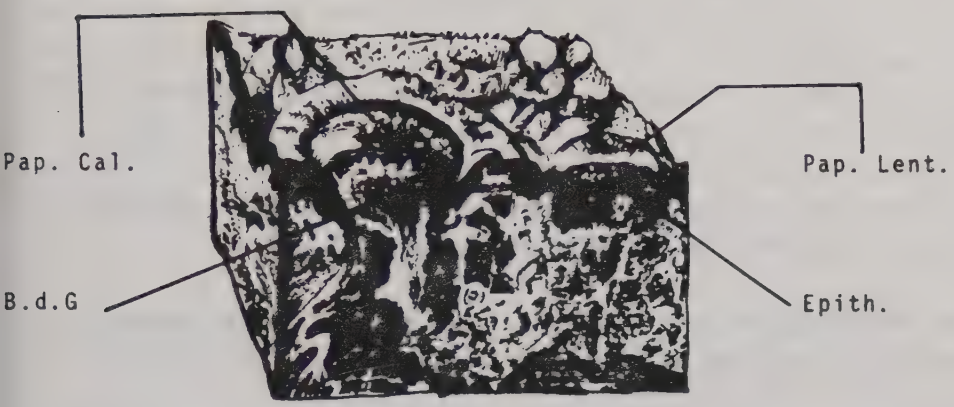


FIGURE N° 23

Face latérale de la langue humaine, en coupe, d'après BRAUS,dans BLOOM et FAWCETT (25).

Pap. Cal : Papille Caliciforme

B.d.G. : Bourgeon du Goût

Pap. Lent.: Papille lenticulaire

Epith : Epithelium

3) Innervation des bourgeons

Chez l'homme, les deux tiers antérieurs de la langue sont innervés par le nerf lingual et la chorde du tympan (25).

Le tiers postérieur est innervé par le glossopharyngien (IX) pour la sensibilité générale et gustative.

Les bourgeons du goût de l'épiglotte et de la base du pharynx sont innervés par le nerf vague ou pneumogastrique (X).

Les terminaisons de ces nerfs varient, certaines sont des arborisations libres entre les bourgeons, d'autres les enveloppent, d'autres encore les pénètrent et se terminent avec une petite dilatation en contact intime avec les cellules du goût. La signification fonctionnelle de ces différences est inconnue (97).

4) Conclusion

Cette étude devrait permettre de déterminer à quel moment l'ensemble des récepteurs du goût est structurellement mature, or il est difficile de répondre à cette question.

En effet, la présence de bourgeons munis de pores pourrait être ce critère, mais leur nombre augmente pendant la gestation. Cependant, la surface linguale augmente également, et c'est donc la densité des bourgeons qu'il convient d'envisager.

Une étude récente (30) montre chez le mouton que la densité de bourgeons épiglottiques diminue pendant la gestation puis se maintient à un niveau relativement constant pendant les trois premières années de la vie.

On ne peut donc donner de moment exact pour la maturité des structures gustatives avant la naissance.

II ACTIVITE FONCTIONNELLE

1) Le goût chez le nouveau-né

Bien que l'on constate d'importantes variations individuelles, le système gustatif du nouveau-né humain est fonctionnel dès la naissance. Il répond aux variations quantitatives et qualitatives des stimulus.

Si l'on compare chez des nouveau-nés, âgés de 23 à 84 heures l'ingestion d'eau et de solution sucrée (Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose), en notant la quantité ingérée de chacune des deux boissons pendant trois minutes, on constate que les nourissons font la différence entre l'eau et une solution sucrée et qu'ils ont une préférence pour cette dernière. De plus, le volume ingéré varie en fonction du sucre et de sa concentration (Figure n° 24 et Figure n° 25) (56).

Il est donc indiscutable que les sensations gustatives existent dès la naissance. Elles existent donc probablement chez le foetus, au moins en fin de gestation.

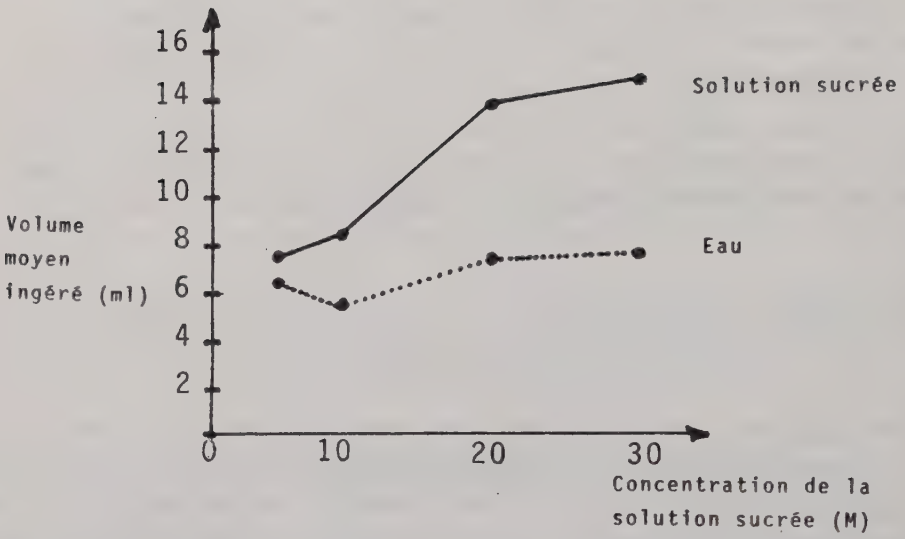


FIGURE N° 24

Comparaison des volumes moyens ingérés d'eau et de solutions sucrées à concentrations différentes, d'après DESOR et coll. (56)

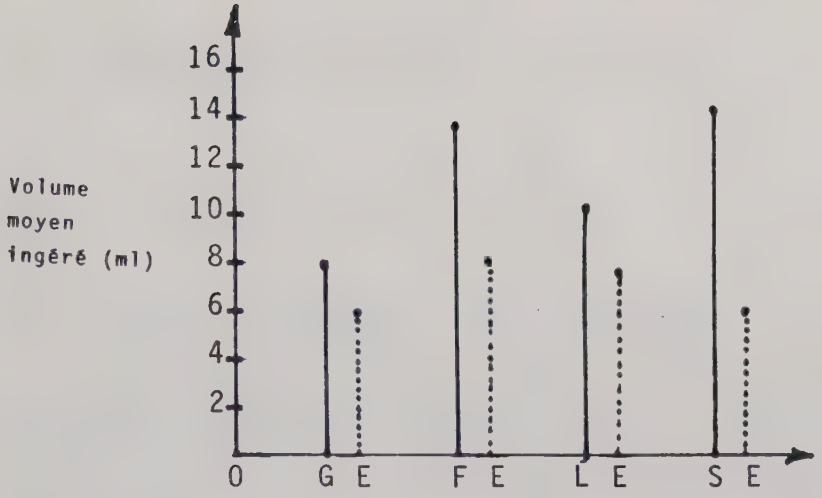


FIGURE N° 25

Histogramme représentant la comparaison entre les volumes de liquide ingéré, d'après DESOR et coll. (56)

G : Glucose
F : Fructose
L : Lactose
S : Saccharose
E : Eau

2) Le goût et la déglutition chez le foetus

21 - Etude neurophysiologique

BRADLEY et MISTRETTA (32,33,34,36) enregistrent les potentiels d'action de la chorde du tympan chez des foetus de mouton de 96 à 137 jours de gestation, chez des agneaux nouveau-nés et chez des adultes. Les foetus sont extériorisés sur une table chaude, avec la circulation placentaire intacte. La stimulation chimique de la langue provoque l'apparition de potentiels d'action de la chorde du tympan chez tous les foetus étudiés (Figure n° 26).

Chez le foetus de 90-110 jours de gestation, il est difficile d'obtenir une préparation stable ; lors de stimulations répétées de la langue avec une solution standard, la réponse décroit en amplitude. Cette difficulté n'existe plus chez les foetus plus âgés.

En étudiant les réponses aux stimulations par différentes substances et par des concentrations croissantes d'un même sel, on constate que les récepteurs foetaux répondent comme ceux du nouveau-né et de l'adulte (Figure n° 27 et Figure n° 28).

Les auteurs de cette étude en arrivent à la conclusion que chez le foetus du mouton, le sens gustatif existe pendant le dernier tiers de gestation et qu'il ressemble à celui de l'adulte.

Ceci suggère un rôle de ce sens in utero que nous allons présenter avec les données relatives à la déglutition.

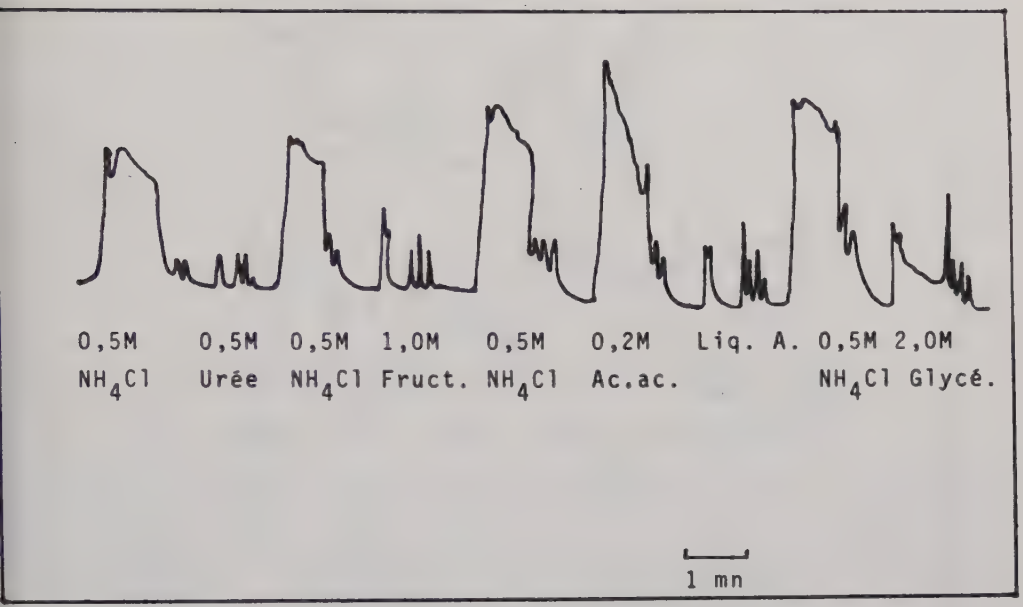


FIGURE N° 26

Réponses intégrées à des stimulus gustatifs variables chez un foetus de brebis de 135 jours (Potentiel d'action de la chorde du tympan), d'après BRADLEY et MISTRETTA (34).

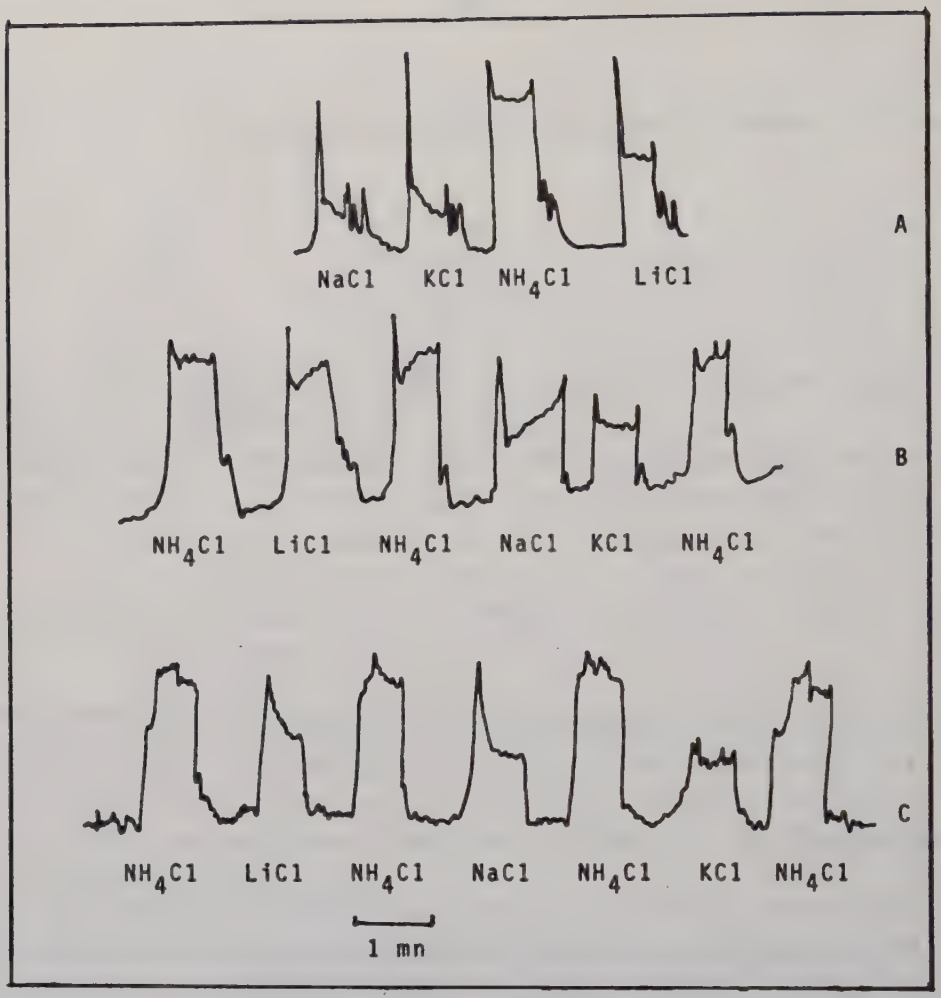


FIGURE N° 27

Réponses intégrées de la chorde du tympan à des stimulus gustatifs (solutions salines à 0,5 M), d'après BRADLEY et MISTRETTA (34).

A : Foetus de 128 jours
B : Agneau de 12 jours
C : Mouton adulte.

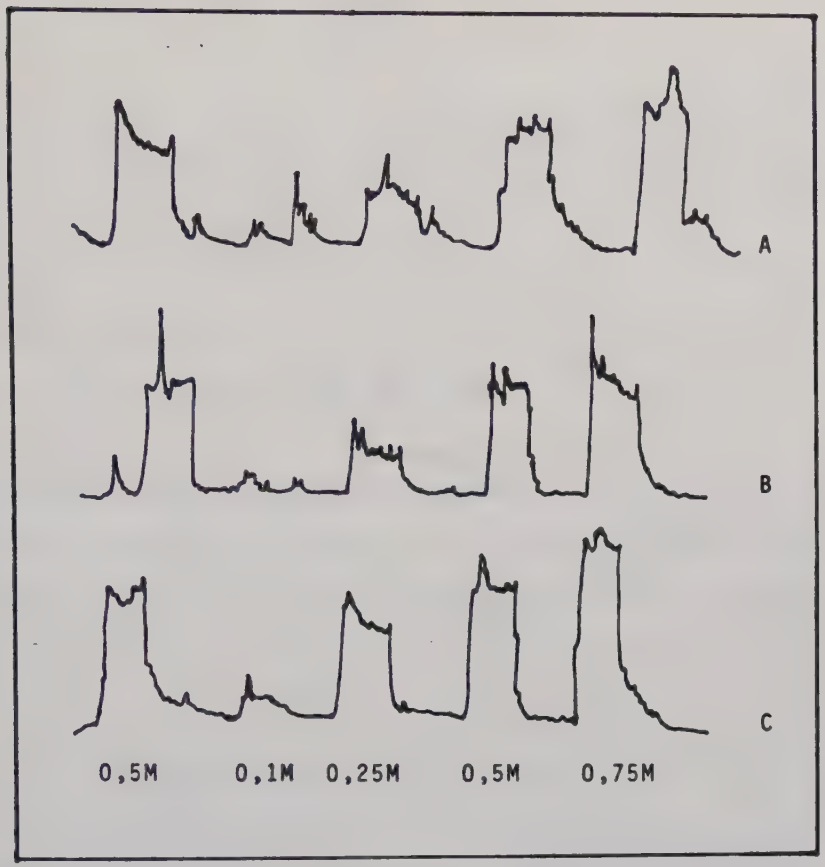


FIGURE N° 28

Réponses intégrées de la chorde du tympan à des stimulus gustatifs (NH_4Cl à concentration variable), d'après BRADLEY et MISTRETTA (34).

A : Foetus de 135 jours
B : Agneau de 12 jours
C : Mouton adulte.

22 - La déglutition

L'injection intra amniotique de saccharine provoque chez le foetus humain une déglutition importante (55). Au contraire, avec une solution de mauvais goût (Lipiodol), on constate une diminution des déglutitions (98).

Ces deux observations suggèrent que le goût est fonctionnel in utero et qu'il se manifeste par des déglutitions plus ou moins fréquentes.

Cependant, par l'intermédiaire de préparations chroniques de foetus de mouton, BRADLEY et MISTRETTA (107) nuancent cette hypothèse. Ils ont constaté que dans le dernier tiers de gestation, le foetus avale des volumes relativement importants de liquide amniotique (20-200 ml), et ceci pendant de brefs épisodes (1-9 mn), séparés par des intervalles très variables ; ils en comptent 2 à 7 par jour. Entre chacune de ces phases de déglutition, le foetus avale des petits volumes de liquide (1-10 ml).

On ne sait pas si la fréquence des déglutitions est, comme chez l'homme adulte, plus importante pendant les phases d'éveil que pendant le sommeil (107).

Au moment du part, on constate une diminution du volume quotidien ingéré. Ces auteurs ont démontré que le foetus ovin, à la différence du foetus humain, ne modifie pas sa consommation de liquide amniotique lorsque des produits amers ou sucrés sont ajoutés.

Toutefois, on doit remarquer que les volumes de liquide avalé sont variables et que ces épisodes de déglutition sont répartis au hasard, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats positifs ou négatifs (107).

III LES STIMULUS GUSTATIFS IN UTERO

Les stimulus gustatifs in utero proviennent du liquide amniotique qui, par sa composition fournit les substances susceptibles de stimuler les bourgeons du goût.

1) Composition du liquide amniotique

Le liquide amniotique est une solution complexe, comprenant du Glucose, du Fructose, de l'Acide lactique, pyruvique, citrique, des Acides gras, des Phospholipides, de la Créatinine, de l'Urée, de l'Acide urique, des Acides aminés, des Polypeptides, des Protéines et des Sels minéraux.

L'étude des variations de concentration en Na^+, K^+, CI^-, Glucose, Urée et Acides aminés dans le liquide amniotique d'une brebis pendant les trois derniers mois de gestation montre que la concentration de Na^+, qui est de 116 mEq/1 à 100 jours de gestation chute à 86 mEq/1 à terme alors que pendant le même moment, la concentration d'Uréee passe de 6mM à 12mM (107).

Il est difficile de dire si ces changements graduels dans la composition chimique sont assez importants pour mettre en jeu la fonction gustative lors des épisodes de déglutition.

D'autre part, chez le foetus de mouton de 110 jours et plus, des concentrations relativement importantes sont nécessaires pour provoquer une réponse électrophysiologique (34).

Il faut par exemple une solution d'urée à 0,5 M pour obtenir une faible réponse sur une préparation de la chorde du tympan d'un foetus de 135 jours (Figure n° 26), alors qu'au moment du terme (147 jours) la concentration de l'urée amniotique est de 12mM. Le foetus serait peut-être apte à ne détecter que certains constituants.

On doit, cependant, remarquer que le veau, dans un test comportemental, choisit une solution à 1 % de sucre alors qu'il faut une solution à 34 % pour obtenir une petite réponse électrophysiologique (95). Cela conduit à suggérer que la chorde du tympan n'est pas un témoin sensible du sens gustatif (37) et que le foetus est peut-être capable de détecter des différences entre des solutions à très faible concentration, bien qu'aucun potentiel ne soit enregistré.

2) Variations

21 - Miction et Défécation

Le foetus urine dans le liquide amniotique (Léonard de VINCI soupçonnait déjà l'existence de ce phénomène! (176)).

Le volume d'urine produit par un foetus de mouton proche du terme va de 173 à 677 ml par jour (1,139), on peut penser que cette production induise un changement de la composition du liquide amniotique. MISTRETTA (35) rapproche les travaux de DUNCAN et PHILLIPSON (1951) et ceux de MELLOR et SLATER (1971) (104) en montrant que le foetus de mouton commence à déglutir le 80° jour de gestation, date à laquelle on trouve pour la première fois de l'urine dans le sac amniotique!

De plus, on a remarqué, chez le foetus de cobaye de 60 jours de gestation (terme à 68 jours) une défécation intra amniotique et une méconiophagie. Certains considèrent ce phénomène normal chez cet animal (16).

22 - Les liquides trachéal et salivaire

On a constaté, chez le foetus de brebis des "remontées" de liquide trachéal (53). Elles peuvent être assez importantes à l'approche du terme : 20 à 40 ml en 3 à 5 mn, 6 à 12 fois par jour.

Bien que critiquant les conditions expérimentales, DAWES rapporte (53) des travaux qui tendent à prouver que la majorité de ce liquide est avalé.

Les sécrétions salivaires ainsi que celles de la muqueuse orale stimulent certainement les récepteurs du goût, cependant aucune étude n'existe sur ce sujet.

3) Discussion

Il est très difficile d'affirmer si le foetus peut distinguer des stimulus gustatifs in utero et s'il a de ce fait un moyen de contrôler son environnement (107).

Pourtant, parmi tous les composants du liquide amniotique, de nombreuses substances possèdent un goût.

De plus, entre les épisodes de déglutition, le foetus a la bouche certainement fermée et dans ce cas, les récepteurs sont baignés par un tout autre liquide représenté par les sécrétions salivaires et trachéales.

Donc, les stimulations varient fréquemment et il est peu pensable que les bourgeons du goût soient constamment adaptés à leur environnement chimique tout au long de la gestation (37).

En outre, comme BRADLEY (29) l'a démontré chez le rat adulte, les récepteurs du goût sont stimulés aussi bien par des changements de concentration sanguine d'une substance chimique que par son application sur la langue, il n'est donc pas impossible que les bourgeons du goût du foetus répondent à des modifications de son équilibre interne (37).

IV CONCLUSION

Le goût du foetus, semble bien exister pour certains produits, tant endogènes (composants du liquide amniotique) qu'exogènes.

Cependant, une étude approfondie de ce sens permettrait certainement de mieux définir, de comprendre et surtout de déterminer son rôle au cours de la vie foetale.

SENSIBILITE CUTANEE

INTRODUCTION

La sensibilité cutanée est caractérisée par la présense de récepteurs spécifiques au niveau de la peau.

Elle comprend les sensibilités tactiles, thermiques et chimiques ; (seules les deux premières modalités ont fait l'objet d'études sur le foetus).

La présentation des différentes données relatives à la sensibilité cutanée se fera selon un plan dicté par la progression des connaissances.

Sur un plan méthodologique, les premiers résultats ont été obtenus en appréciant les réponses comportementales du foetus à des stimulations, ultérieurement ces résultats furent complétés par des études électrophysiologiques (foetus de mouton) : elles ont permis d'apprécier l'ontogénèse de ces modalités sensorielles.

Enfin, des données relatives au foetus in utero ont permis d'en évaluer la signification biologique.

Dans un second temps, nous étudierons la sensibilité thermique ; nous envisagerons successivement le nouveau-né et le foetus.

Nous essaierons ensuite de déterminer dans quel "milieu thermique" se réalise la maturation de ce sens.

I RAPPELS ANATOMIQUES ET EMBRYOLOGIQUES

Les récepteurs sensoriels de la peau de l'adulte font encore l'objet d'études approfondies. En effet, l'ancienne classification avec notamment les corpuscules de Krause comme récepteurs du froid et les corpuscules de Ruffini comme récepteurs du chaud semble être remise en question par des études récentes (5,20).

C'est pourquoi, nous donnerons un bref rappel de la classification actuelle des récepteurs cutanés, puis suivra l'étude de leur formation chez l'homme qui est, avec celle des oiseaux (155) la seule connue jusqu'à présent.

1) Les récepteurs sensoriels cutanés

On distingue selon leur qualité sensorielle trois types de récepteurs cutanés. Leur identification morphologique est très imprécise et nous ne donnerons que le trait principal de leur structure.

11 - Les THERMORECEPTEURS comprenant :

- des *récepteurs du froid*, appelés parfois "terminaisons nerveuses du site où l'on identifie électrophysiologiquement un récepteur du froid" (75) qui sont situés au niveau de la membrane basale de l'épithélium.

- des *récepteurs du chaud*, terminaisons nerveuses intraépithéliales qui n'ont pas été morphologiquement identifiées chez les mammifères.

12 - Les NOCICEPTEURS, dont certains sont sensibles mécaniquement et d'autres thermiquement et mécaniquement (20).

13 - Les MECANORECEPTEURS, comprenant plusieurs types de formation :

- des *corpuscules de Ruffini*, intradermiques,
- des *terminaisons lancéolées*, sous les glandes sébacées.
- des *récepteurs lamellaires*, intradermiques : les *corpuscules de Meissner* et les *corpuscules de Pacini*,
- des *corpuscules de Merckel*, au niveau des cellules basales de l'épiderme.

Cette classification montre la grande variété des récepteurs cutanés et les nombreuses imprécisions quant à leur identification morphologique. C'est pourquoi la description de la formation de ces complexes est très partielle.

2) Formation

Chez le foetus humain de 8 semaines de gestation, on remarque sur la face, les épaules, le creux axillaire et les cuisses,

des fibres nerveuses qui s'approchent de l'épithélium (80). Ces extrémités nerveuses ont atteint la membrane basale de l'épithélium de la cavité orale à 8,5 semaines (84) mais elles sont encore à 5-6 μm de celle des lèvres. Vers 9 semaines, quelques rares terminaisons nerveuses sont en contact avec la membrane basale de l'épithélium au niveau de la face (84). Des changements dans les cellules basales ont lieu après le contact avec les nerfs en croissance (80,84).

Aucun des organes des sens finaux, définis morphologiquement n'ont été décrits à ces stades précoces, bien que HOGG (80) trouve des disques grossièrement semblables aux corpuscules de Merckel dans les lèvres à 12 semaines.

Dans la main, les corpuscules de Merckel sont développés vers la fin du 4° mois (166). Les corpuscules de Meissner y sont décrit à 24 semaines (166), 28 semaines (77) et le 7° mois (131).

Des faisceaux nerveux épais ont atteint la zone subépithéliale des doigts vers 8-10 semaines (47). Toutefois lors de la croissance du chorion, la distance entre ces terminaisons nerveuses et la surface épithéliale augmente.

Les corpuscules de Pacini commencent à se développer vers la 10°-11° semaine, quand les ramifications terminales des nerfs digitaux ont atteint la zone subépidermique (47).

Les bulbes extérieurs des corpuscules commencent à se développer vers 11 semaines et vers 6 mois on trouve des corpuscules de Pacini complètement formés dans toutes les couches de tissu des doigts (47). Quand les doigts croissent, ces structures n'augmentent pas en nombre mais se distribuent dans un volume plus grand.

Il semble donc que la maturation structurale des récepteurs cutanés du foetus humain soit réalisée vers le début du 3° tiers de la gestation. Cependant des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer si tous les récepteurs trouvés chez l'adulte, existent chez le foetus et à partir de quel moment.

II SENSIBILITE TACTILE

1) Etude expérimentale

Cette fonction a été étudiée chez l'homme et chez d'autres mammifères, par des observations comportementales et électroneurophysiologiques.

Nous étudierons donc la maturation fonctionnelle de ce sens chez chacune de ces espèces et l'interprétation des facteurs s'y rapportant.

11 - Homme

111 - Données comportementales

HOOKER, dès ses premiers travaux (82) observe les réponses réflexes à des stimulations tactiles sur des foetus humains, extraits sous anesthésie locale ou épidurale, séparés du placenta et maintenus dans un bain d'eau chaude. Il les stimule avec des aiguilles fines (aiguilles calibrées de von FREY).

Surfaces sensibles aux stimulations	Age foetal (semaines)	(proportion)
-Bord des lèvres et aires périorales adjacentes	7,5	0,20
-Aires périorales plus périphériques(avec ailes du nez et menton)	8 à 9,5	0,22 à 0,26
-Arête du nez, paupières inférieures et aires sous-jacentes	10,5	0,29
-Face palmaire des mains	10 à 10,5	0,27 à 0,29
-Paupière supérieure	10,5	0,29
-Région génitale	10,5	0,29
-Région des épaules	10,5	0,29
-Plante des pieds	10,5 à 11	0,29 à 0,30
-Sourcils et front	11	0,30
-Bras et avant-bras	11	0,30
-Dos	11	0,30
-Partie supérieure de la poitrine	11,5	0,31
-Cuisses et jambes	11 à 12	0,30 à 0,33
-Partie basse de la poitrine	13	0,36
-Région scapulaire, paroi latérale du tronc	14	0,38
-Paroi abdominale	15	0,41
-Fesses	17	0,47
-Surface dorsale des mains	18,5	0,51

TABLEAU N° 9

Séquence de développement de la sensibilité des surfaces cutanées chez l'homme, d'aprés les données de HOOKER et HUMPHREY, (86).La colonne de droite indique l'âge foetal en proportion par rapport à la gestation totale.

Jusqu'à la 7° semaine, on ne peut provoquer de réponse réflexe chez le foetus par stimulation tactile. La sensibilité au toucher est acquise à la fin de la 7° semaine pour les lèvres et à 10,5 semaines pour la paume des mains puis 3-4 jours plus tard pour les bras. Vers 11 semaines, la surface de la peau sensible aux stimulus s'est agrandie et comprend toute la face et les extrémités inférieures comme supérieures. A 11,5 semaines, ces surfaces s'étendent à le poitrine et vers 13,5-14 semaines (0,4 du terme), presque toute la surface du corps est devenue sensible (excépté pour l'arrière et le haut de la tête), (Tableau n° 9).

Cependant, les réponses réflexes font appel à la maturité sensorielle et motrice réflexe, on ne peut donc savoir si cette chronologie est celle de la maturation sensitive ou motrice.

112 - Discussion

Comme on peut le remarquer des descriptions prédécentes, les réflexes sont provoqués en premier, au niveau périoral à 7,5 semaines. Cependant, on a constaté (80,84) que les fibres nerveuses sont encore à une certaine distance de la membrane basale à ce moment là. Apparemment donc, les fibres nerveuses en croissance sont sensibles au travers de la peau foetale à une stimulation transmise mécaniquement.

Certains auteurs (47) pensent qu'au cours du développement, la fonction de l'organe sensoriel définitif remplace celle remplie jusqu'alors par les fibres nerveuses. Ainsi les structures sensorielles pourraient changer de fonction au cours du développement. En enregistrant les réponses axoniques du nerf

saphène en régénération, on constate que les réponses typiques du toucher ou de la thermosensibilité ne sont pas enregistrées avant que les fibres nerveuses aient atteint les corpuscules du toucher et que les cellules épidermiques spécialisées des corpuscules soient réapparues (87).

Il semble que comme la fonction de ces organes précède leur maturation structurale, ces sens en développement soient différents des sens de l'adulte.

Il faut toutefois remarquer que les réflexes cutanés ne demandent pas toujours de récepteurs spécialisés ; de simples terminaisons nerveuses suffisent, même chez l'adulte (86).

12 - Autres Mammifères

121 - Etude comportementale

Des stimulus tactiles ont été utilisés pour provoquer des réponses réflexes chez le foetus de rat (118,138), de cobaye (46), de chat (179), de brebis (12,151) et de jument (151).

Ce sont les régions buccale et péribuccale qui sont les premières à montrer une réponse réflexe à une stimulation tactile. Ensuite les zones réflexogènes s'étendent en direction céphalocaudale.

NARAYANAN, FOX et HAMBURGER ont déterminé cette chronologie chez le rat (Figure n° 29) : Ces foetus sont extraits de la cavité utérine mais avec leur circulation ombilicale intacte.

La stimulation tactile est faite à l'aide d'une sonde métallique.

On peut remarquer, en comparant les données de la Figure n° 29 et celles du Tableau n° 9 que la sensibilité tactile du foetus de rat est beaucoup plus tardive que celle du foetus humain. Par exemple, la sensibilité de la région génitale est acquise à 10,5 semaines chez le foetus humain (soit 0,29 du terme) alors que celle-ci n'apparait qu'à 16 jours de gestation (soit 0,74 du terme) chez le rat.

122 - Etude électrophysiologique

- Les données

Les premières études furent faites sur des foetus de mouton en préparation aiguë extériorisée, par stimulation tactile périphérique et enregistrement des réponses évoquées électrocorticales (18,19,59,60,105,109).

Sans anesthésie du foetus, avec la circulation placentaire intacte et en touchant la jonction cutanéomuqueuse du nez avec une vibrisse de chat, on constate que le plus jeune foetus qui donne une réponse est âgé de 50 jours de gestation (0,3 du terme) (109).

La latence de la réponse diminue de 140 ms à 55 jours à 75 ms à 100 jours : vers 110 jours (0,7 du terme) les valeurs de 10-20 ms de l'adulte sont atteintes (109).

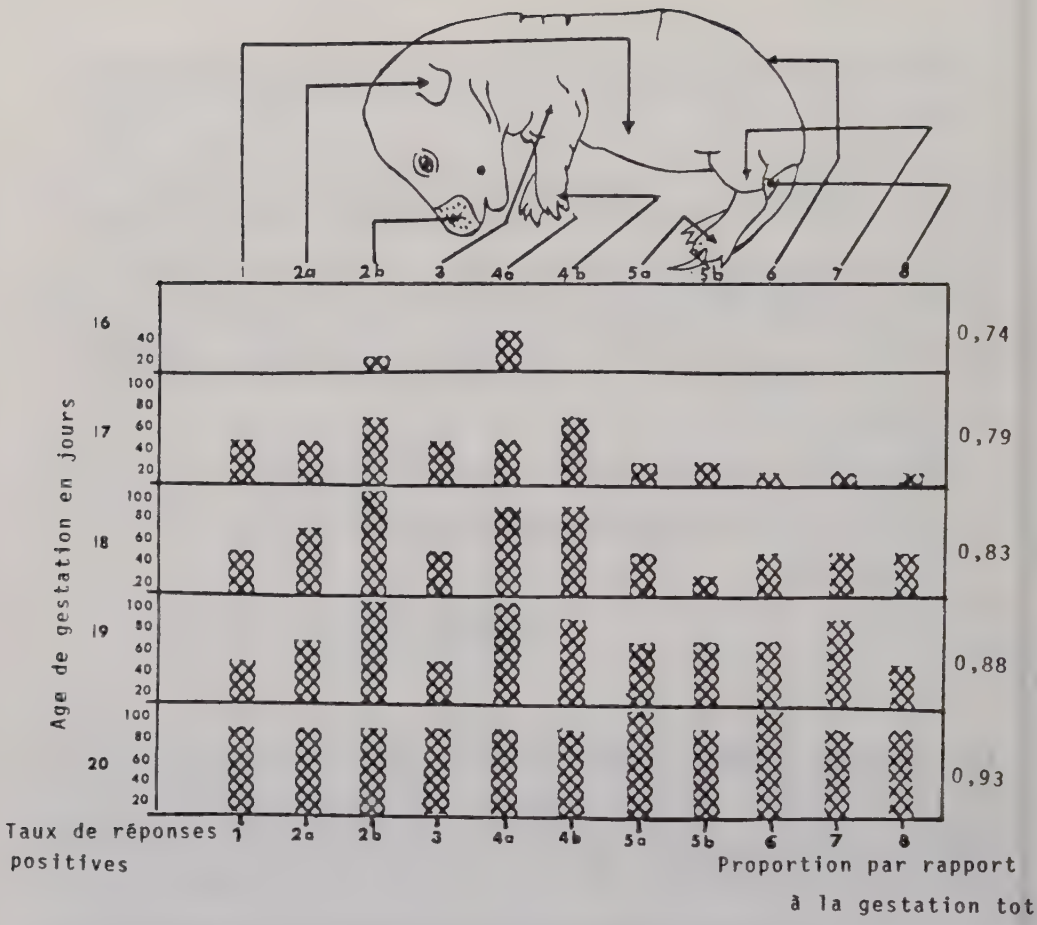

1 2a 2b 3 4a 4b 5a 5b 6 7 8
16
17
18
19
20
40
20
100
80
60
40
20
0,74
0,79
0,83
0,88
0,93
Age de gestation en jours
Taux de réponses positives
1 2a 2b 3 4a 4b 5a 5b 6 7 8
Proportion par rapport à la gestation tot

FIGURE N° 29

FIGURE N° 29

Représentation semi quantitative de l'apparition des réponses motrices provoquées par une stimulation tactile ponctuelle de la surface cutanée de foetus de rat de 16 à 20 jours de gestation d'après NARAYANAN et coll. (188).

1 : Région cutanée du flanc à mi-chemin entre la dernière côte et le membre postérieur
2a : Surface cutanée de l'oreille
2b : Région des vibrisses
3 : Région suprascapulaire
4a : Surface palmaire du membre antérieur
4b : Surface dorsale du membre antérieur
5a : Surface palmaire du membre postérieur
5b : Surface dorsale du membre postérieur
6 : Surface cutanée de la croupe
7 : Surface cutanée de la hanche
8 : Région génitale

Le rythme maximum des stimulations qui continuent à produire une réponse corticale augmente avec l'âge ; ainsi, des foetus de 70-80 jours peuvent suivre une fréquence de stimulation jusqu'à une par seconde. Vers 110 jours, le foetus suit un rythme de 10 s^{-1}, comparable aux performances de l'adulte (109).

L'étude des réponses évoquées électrocorticales montre également des changements d'amplitude et de signe, comme nous l'avons vu pour l'étude de la fonction visuelle.

Toutefois, la réponse somesthésique à configuration semblable à celle de l'adulte n'est pas obtenue avant la naissance (19).

- Interprétation

La diminution de latence peut être due à une augmentation de la rapidité de conduction des fibres nerveuses en développement (109), dont le diamètre et la myélinisation augmentent (157).

Les plus grosses fibres du nerf sciatique d'un foetus de mouton de 52 jours ont un diamètre de 0,96 μm alors que vers 95 jours il est de 3,95 μm (6).

Cependant, JACOBSON (88) a établi que le temps de conduction dans les axones reste à peu près constant pendant la croissance du système nerveux ; l'augmentation de la vitesse de conduction serait contrebalancée par l'allongement des distances que l'impulsion nerveuse doit parcourir.

13 - Conclusions

La sensibilité tactile semble apparaitre très précocément chez le foetus, notamment chez ceux des mammifères matures à la naissance : 50 jours chez le mouton (0,3 du terme), 7,5 semaines (0,2 du terme) chez l'homme.

Les premières réactions sont provoquées en stimulant la région buccale et péribuccale, puis la sensibilité tactile progresse en direction céphalocaudale.

L'étude électrophysiologique montre que la latence de la réponse évoquée diminue au cours de la gestation et atteint rapidement la valeur de l'adulte (0,7 du terme chez le mouton).

Cependant, des stimulus d'intensité bien définie et de durée connue, nécessaires pour des observations comportementales visant l'étude des réflexes du foetus et la détermination du seuil de sensibilité n'ont pas été utilisés (46).

D'autre part, les expériences électrophysiologiques ont pour but essentiel l'étude de la maturation du cortex cérébral et s'intéressent peu au développement des fonctions sensorielles périphériques.

2) Les stimulus tactiles in utero

L'environnement liquidien du foetus joue le rôle de "matelas" contre les chocs importants, mais il a certainement un rôle tactile, quand la mère ou le foetus se mettent en mouvement.

Quand le foetus se tourne, se "tortille", "donne des coups de pied", il rencontre la paroi amniotique et se touche probablement. On le voit même sucer ses doigts (97). A partir de 8,5 semaines, on voit nettement les mains du foetus humain devant sa face, le pouce est certainement introduit dans la bouche dès la 14° semaine, mais il ne le suce réellement qu'à partir de la 24° semaine. En effet, HUMPHREY (86) pense que cette action des mains serait surtout une self stimulation de la face, conduisant à la maturation sensorielle de cette région.

A l'approche du terme, il y a certainement des contacts plus fréquents entre la peau foetale et la membrane amniotique (180). D'ailleurs, la très abondante littérature concernant les mouvements foetaux montre que ceux-ci sont nombreux et variés et que la probabilité de rencontre entre la peau du foetus et la membrane amniotique est très importante (22,58,66,78,87,89,92,124, 152,170).

L'observation de foetus humains de 34 à 35 semaines de gestation par l'intermédiaire d'un scanner (124) montre des mouvements actifs et passifs du foetus dans la cavité amniotique : quand la mère respire, il se meût passivement selon un axe longitudinal, de haut en bas, quand elle tousse, rit ou bouge, il bouge également dans la cavité amniotique.

On décrit chez la jument (65) des mouvements foetaux simples d'extension et de flexion des membres et de la colonne vertébrale, qui sont nettement détectables à partir du 120° jour de gestation (0,4 du terme), qui augmentent en fréquence pour rester à un niveau constant du 5° au 9° mois et qui diminuent

ensuite. Alors apparaissent des mouvements complexes dont le pic d'activité se situe 3 jours avant le poulinage (64).

Chez le veau, in utero, ce pic d'activité se situe 77 heures avant le vêlage. Cependant c'est durant les derniers temps de la gestation que les phases sans mouvements foetaux détectables sont les plus longues (64).

Il est donc fort probable que par tous ces mouvements la sensibilité tactile soit stimulée et que ces chocs doux contribuent à l'apprentissage de ce sens in utero.

Le développement du réflexe de serrage chez les jeunes primates (grasping) peut également être envisagé (43).

Dans la position foetale, les doigts sont souvent, de façon passive, fermés sur la paume ; la moindre flexion entraine une pression des doigts. Alors les influx efférents tactiles, venant de deux surfaces en contact (paume et doigts) sont renvoyés vers le système nerveux central. Or dans le système nerveux en développement, l'impulsion afférente tend à rejoindre les voies efférentes actives simultanément. Les influx venant de la paume et des doigts trouvent donc une sortie vers les voies motrices qui viennent juste d'être excitées, c'est-à-dire vers les fléchisseurs des doigts. La répétition à plusieurs reprises de ce phénomène fortuit (qui le devient de moins en moins) conduit à l'établissement d'un arc réflexe. Alors, une simple pression, soit sur la paume soit sur les doigts entraine la fermeture de la main sur l'objet responsable de la pression. Cela conduit à l'apparition prénatale du réflexe de grasping caractéristique des jeunes

primates à la naissance et qui constitue chez les singes une fonction essentielle assurant l'accrochage du jeune sur le ventre de sa mère au moment du transport.

III LA SENSIBILITE THERMIQUE

La sensibilité thermique foetale, caractérisée par la réponse du foetus à des stimulus chaud ou froid sera étudiée en montrant qu'elle existe dès les premiers jours de la vie, bien que les mécanismes de thermorégulation soient encore très différents de ceux de l'adulte (42).

Nous décrirons ensuite une des seules études faites sur des foetus, montrant son existence in utero.

Enfin, nous examinerons le milieu dans lequel a lieu cette maturation afin de voir si l'on peut trouver des stimulus thermiques atteignant le foetus pendant sa vie intra utérine.

1) Le nouveau-né

La thermorégulation résulte de l'équilibre entre deux phénomènes antagonistes : la thermogénèse et la thermolyse. Les principaux mécanismes de thermolyse des animaux adultes (différents selon les espèces) sont : les pertes de chaleur par

convection, conduction, rayonnement et l'élimination d'eau par polypnée thermique et transpiration.

Une mention toute particulière doit être faite pour la circulation sanguine périphérique qui, par l'intermédiaire d'une vasodilatation ou d'une vasoconstriction des réseaux capillaires permet de lutter respectivement contre le chaud et le froid.

Chez les enfants prématurés comme chez les bébés nés à terme et chez l'adulte, des réactions vasculaires peuvent être provoquées par un simple refroidissement ou un réchauffement local de la face en utilisant des radiations infra rouge ou un courant d'air chaud ou froid (Figure n° 30) (42).

En fait, cette grande sensibilité du nouveau-né, notamment au froid est connue depuis des siècles puisque le refroidissement par aspersion thoracique d'alcool ou d'éther, ou par des bains successivement chauds et froids était traditionnellement utilisé pour réanimer les nouveau-nés (169).

2) Etude comportementale du foetus

On ne trouve que peu d'informations sur les propriétés fonctionnelles des récepteurs thermiques chez le foetus. CARMICHAEL et LEHNER (45) ont stimulé des foetus de cobaye, âgés de 28 à 62 jours de gestation avec des gouttes de soluté physiologique à 5°C, 17°C,27°C,47°C,67°C et 85°C. Les foetus sont partiellement immergés dans du soluté physiologique à 37,5°C avec la circulation placentaire intacte. Des gouttes de contrôle, à

la température du bain sont utilisées pour éliminer la possibilité de stimulation tactile plutôt que thermique.

Chez le plus jeune foetus : 28 jours (0,4 du terme), on n'obtient une réponse "réflexe" de l'épaule et du membre homolatéral qu'avec l'application de la solution à 5°C sur l'épaule. A tous les âges, plus la différence entre la température du stimulus et celle du milieu (37,5°C) est grande, plus la surface corporelle présentant des réponses s'étend. Les stimulus froids sont plus efficaces que les chauds, surtout pour les plus jeunes foetus (Figure n° 31).

La sensibilité augmente avec l'âge et la surface à partir de laquelle on obtient une réponse prend une direction céphalo-caudale sur le corps et proximo-distale pour les membres.

Ces constatations sont confirmées par des études ultérieures (27).

3) Les stimulus thermiques in utero

Il a été montré que la température intra utérine est maintenue entre des limites étroites au dessus de celle de la mère (53,57,97) et que celle du foetus in utero est supérieure (de quelques dixièmes de degré chez la femme) à celle de la mère. On pense de plus que l'égalisation serait une preuve de souffrance foetale (57).

Cependant, sans mesure exacte des fluctuations, il est impossible d'évaluer la probabilité d'une stimulation thermique.

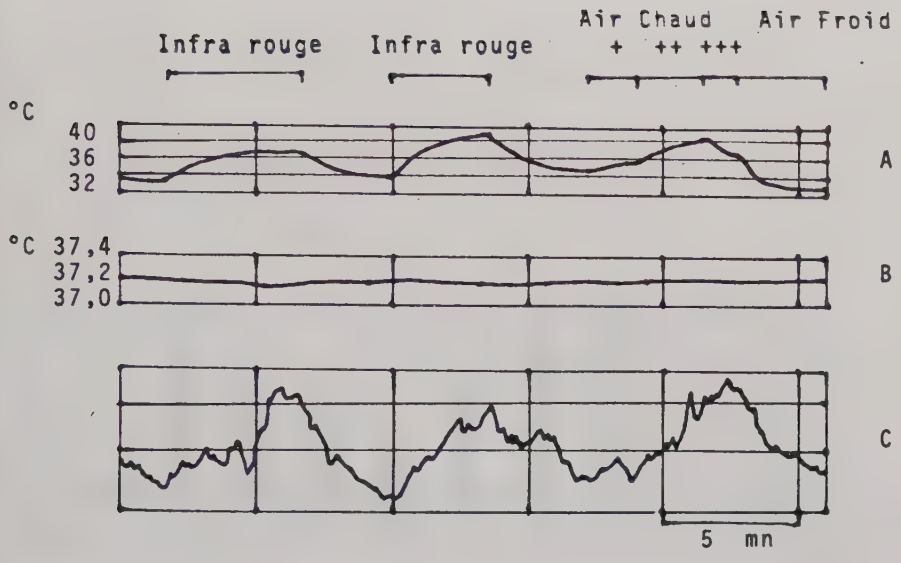


FIGURE N° 30

Réactions vasculaires induites par une stimulation thermique de la peau de la face d'un enfant né à terme de 15 heures, d'après BRÜCK (41).
La stimulation est faite avec une lampe à Infra Rouge ou avec un courant d'air chaud. Noter que la température rectale reste constante.

A : Température de la peau du front
B : Température rectale
C : Débit sanguin au niveau de la peau du talon

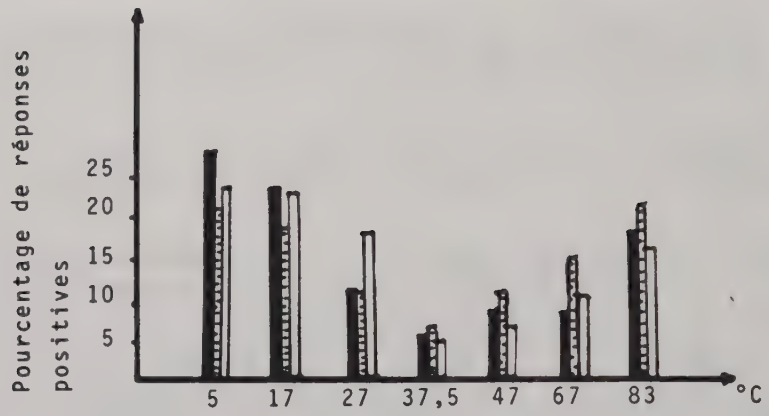


FIGURE N° 31

Réponses du foetus de cobaye aux stimulus thermiques, d'après CARMICHAEL et coll. (45)

Jeunes foetus : 28 à 38 jours

Foetus de 39 à 49 jours

Foetus de 50 à 63 jours

A la faveur d'expérimentations électrophysiologiques sur le chat adulte, on constate qu'un changement de la température de la peau de 0,2°C par rapport à la température normale (33°C) est suffisant pour modifier la décharge neuronique des récepteurs thermiques (74) ; il faudrait donc pouvoir détecter de très faibles variations de la température foetale.

Il faut également remarquer que les thermorécepteurs de l'adulte se "déchargent" continuellement, en dehors de toute sensation thermique consciente, même quand le gradient spatial de température est nul (76).

Il se pourrait donc que même en dehors de tout stimulus, les récepteurs du foetus montrent des décharges neuroniques.

IV CONCLUSIONS

Montré par les réponses du nouveau-né aux stimulations thermiques et par les études comportementales réalisées chez le foetus de cobaye, les sensibilités tactile et thermique existent chez le foetus.

Cependant, des études de la maturation électrophysiologique de ces sens seraient nécessaires pour déterminer leur moment d'apparition, leur nature pendant la vie foetale, ainsi que leur rôle biologique.

OLFACTION

INTRODUCTION

L'olfaction est une fonction physiologique importante pour la vie végétative des animaux ; elle permet d'analyser les substances chimiques volatiles et, pour certains animaux, de s'adapter à l'environnement, de se diriger et de se nourrir.

Ce sens atteint chez certains animaux tels que les carnivores, un très haut niveau de finesse.

Nous ferons dans un premier temps des rappels d'embryologie sur la formation des récepteurs olfactifs, puis nous étudierons ce sens du point de vue fonctionnel.

Il n'a cependant pratiquement pas été étudié chez le foetus et c'est pourquoi nous donnerons sont état de maturité chez le nouveau-né et les hypothèses formulées à son sujet pendant la vie foetale.

I RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

L'épithélium olfactif se développe à partir des placodes olfactives, qui apparaissent vers la quatrième semaine de gestation chez l'embryon humain (127,128). Les placodes sont des épaississements de l'ectoderme, de chaque côté du neuropore.

Vers la cinquième semaine, elles s'invaginent et tapissent les fosses nasales. Des neuroblastes bipolaires commencent à se développer dans l'épithélium olfactif à 5-6 semaines et envoient des prolongements vers le télencéphale. Quand ces fibres nerveuses approchent du cerveau, elles sont accompagnées par des cellules qui migrent de l'épithélium olfactif (128). Les fibres et les cellules forment des cordons s'étendant vers le cerveau, qui constituent le nerf olfactif embryonnaire que l'on voit à 7 semaines de gestation (0,18 du terme).

Le bulbe olfactif ne commence son développement qu'après l'arrivée des fibres du nerf olfactif dans le cerveau. PEARSON a établi que le degré de développement du bulbe olfactif est proportionnel au nombre de fibres du nerf olfactif qui ont pénétré le cerveau (128).

En étudiant le développement du bulbe olfactif chez la souris, on a constaté qu'il est nettement développé à 14 jours de gestation (0,68 du terme) (79).

Donc, du point de vue anatomique et histologique, le système olfactif se développe très précocément pendant la vie foetale.

II ACTIVITE FONCTIONNELLE

Il n'existe aucune étude de l'olfaction chez le foetus, c'est pourquoi nous ne pourrons que donner les principales caractéristiques de l'état de maturation de ce sens chez le nouveau-né.

Nous en déduirons ensuite quelques hypothèses sur l'olfaction pendant la vie intra utérine.

1) L'olfaction chez le nouveau-né

Chez des nouveau-nés humains de 32 à 68 heures d'âge, on constate, lors de stimulation olfactive, des changements de l'activité générale et des variations du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires (Figure n° 32).

Les résultats obtenus par ENGEN et coll. (61) démontrent que le nouveau-né répond effectivement à de telles stimulations et à des degrés différents selon le produit, il y a une adaptation lors de stimulations répétées par certains produits (teinture d'Asa foetida, extrait d'anis), la réponse du nourrisson est affectée par l'ordre de présentation des différentes odeurs à ses narines. Cependant, on n'obtient pas de différence claire entre les réponses provoquées avec des produits à odeur dite, par l'adulte, plaisante ou déplaisante.

Ces observations montrent donc que les récepteurs olfactifs fonctionnent dès les premiers jours de la vie, et cela ne débute certainement pas brutalement à la naissance (37).

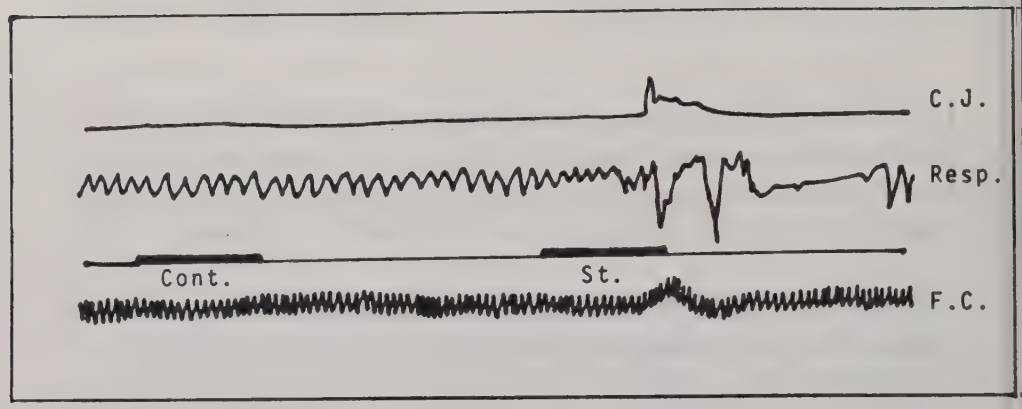


FIGURE N° 32

Enregistrement de diverses fonctions lors de stimulation olfactive de nouveau-nés humains de 32 à 68 heures d'âge, avec un tube contenant de l'extrait d'Anis (St.) et contrôle avec un tube propre et sec (Cont.), d'après ENGEN et coll. (61).

C.J. : Contraction des jambes
Resp. : Respiration
F.C. : Fréquence cardiaque

2) Hypothèses

Chez le foetus in situ, les cavités nasales sont remplies de liquide amniotique. Certains auteurs en ont conclu l'impossibilité de sensation olfactive (44,135).

Cependant, chez la tortue, on a trouvé que la réponse électrophysiologique due à des susbstances odorantes dissoutes dans une solution aqueuse, ressemblait à celle due à ces mêmes substances en phase gazeuse (172).

Donc s'il existait des substances odorantes dans le liquide amniotique, elles pourraient stimuler les récepteurs foetaux. Les acides aminés, les acides gras, ainsi que les acides citrique, lactique, et urique possèdent de telles propriétés (37). Le foetus contrôle peut-être la composition de ce liquide par l'intermédiaire de ses récepteurs olfactifs, comme nous l'avons supposé pour ses récepteurs gustatifs.

III CONCLUSION

Bien que le système olfactif soit développé assez précocément pendant la vie foetale, nous ne savons encore que peu de choses sur sa maturation fonctionnelle in utero et encore moins de sa signification biologique.

CONCLUSION

CONCLUSION

A partir de multiples observations faites sur des foetus de Mammifères, nous avons tenté de dégager les principales caractéristiques fonctionnelles de l'Audition, la Vue, le Toucher, le Goût et l'Olfaction pendant la vie intra utérine. Chez l'homme et les autres espèces à gestation relativement longue, les organes des sens sont morphologiquement matures avant la naissance et une activité fonctionnelle débute vers la fin de la gestation.

Il reste cependant de nombreux points à éclaircir, en particulier en ce qui concerne l'olfaction et le sens gustatif.

Le problème essentiel, pour tous les sens reste leur signigication biologique chez le foetus : Sont-ils destinés à préparer la sensibilité de l'individu au monde postnatal ou possèdent-ils une fonction particulière in utero ?

Nous avons cherché dans l'environnement prénatal les stimulus sensoriels pouvant atteindre les sens du foetus. Ils sont surtout nets pour l'audition et le toucher, mais ont-ils un rôle sur la maturation de ces sens et s'il existe, est-il indispensable ?

Des données complémentaires seraient nécessaires pour répondre à ces questions.

Ainsi, les conséquences neurophysiologiques et comportementales d'une gestation dans un environnement intra utérin "anormal" (en modifiant la température ou la composition chimique ou le niveau sonore ou encore en plaçant une source lumineuse) permettrait de déterminer avec plus de précision l'influence de l'environnement sur la maturation des sens et quelles sont les conditions idéales pour une maturation harmonieuse de ceux-ci.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur RUCKEBUSCH

Vu : Le Directeur
de
l'Ecole Vétérinaire

Professeur R. LAUTIE

Vu : Le Président de la Thèse

Professeur BESSOU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 14.4.1981
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIER, et par délégation
LE VICE-PRESIDENT,

Professeur L. LARENG

ABREVIATIONS

ECoG = Electrocorticogramme

EEG = Electroencéphalogramme

EMG = Electromyogramme

FC = Fréquence cardiaque

HVSA = High Voltage Slow Activity
(Ondes ECoG de haut voltage et de basse fréquence)

LVFA = Low Voltage Fast Activity
(Ondes ECoG d'amplitude faible et de fréquence élevée)

S.L. ou S.O.L. = Sommeil lent ou Sommeil à ondes lentes

S.P. = Sommeil paradoxal

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALEXANDER (D.P.), NIXON (D.A.), WIDDAS (W.F.), WOHLZOGEN (F.X.). - Renal function in the sheep foetus. - J. Physiol., London, 1958, 140, 14 - 22.

2 - ALFORD (B.R.), RUBEN (R.J.). - Physiological, behavioral and anatomical correlates of the development of hearing in the mouse. - Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1963, 72 , 237 - 247.

3 - ANDO (Y.), HATTORI (H.). - Effects of Intense Noise during Fetal Life upon Postnatal Adaptability. (Statistical Study of the Reactions of Babies to Aircraft Noise.). - J. Acoust. Soc. Am., 1970, 47 , 1128 - 1130.

4 - ANDO (Y.), HATTORI (H.). - Effects of noise on sleep of babies. - J. Acoust. Soc. Am., 1977 , 62 , 199 - 204.

5 - ANDRES (K.H.), VON DURING (M.). - Morphology of Cutaneous Receptors. - Handbook of Sensory Physiology. Volume II : Somatosensory System, - Berlin ; Heidelberg ; New-York : A. Iggo ; Springer-Verlag , 1973 , 3 - 28.

6 - ÄNGGARD (L.). - An electrophysiological study of the development of cochlear functions in the rabbit. - Acta Oto. Laryngol. Suppl., 1965, 203 , 5 - 64.

7 - AREY (L.B.), TREMAINE (M.J.), MONZINGO (F.L.) - The numerical and topographical relations of taste buds to human circumvallate papillae throughout the life span. - Anat. Record., 1935 , 64, 9 - 25.

8 - ASTIC (L.), JOUVET-MEUNIER (D.). - Etude in utero des états de veille et de sommeil chez le cobaye. - J. Physiol., Paris, 1970 , 62 , Suppl. 1, 115 - 116.

9 - ASTIC (L.), SASTRE (J.P.), BRANDON (A.M.). - Etude Polygraphique des Etats de Vigilance chez le Foetus de Cobaye. - Physiol. Behav. , 1973 , 11 , 647 - 651.

10 - ASTIC (L.), SAUCIER (D.). - Sommeil in marsupio chez le Rat-Kangourou (Petorous apicalis). - Physiol. Behav. , 1978 , 20 , 363 - 368.

11 - BARBER (A.N.). - Embryology of the Human Eye. - St. Louis : Mosby , 1955.

12 - BARCROFT (J.), BARRON (D.H.). - The development of behavior in foetal sheep. - J. Comp. Neurol. , 1939 , 70 , 477 - 502.

13 - BARDEN (T.P.), PELTZMAN (P.), GRAHAM (J.T.). - Human fetal electroencephalographic response to intrauterine acoustic signals. - Am. J. Obstet. Gynecol. , 1968 , 100 , 1128 - 1134.

14 - BATINI (C.), FRESSY (J.), COQUERY (J-M). - Critères polygraphiques du sommeil lent et du sommeil rapide. - Le sommeil de nuit normal et pathologique . Etudes électroencéphalographiques. Société d'électroencéphalographie et de neurophysiologie clinique de langue française. - Paris : Masson et Cie, 1965, 391 pages, 156 - 181.

15 - BAUMGARDT (E.). - Les sensations chez l'animal. Collection "Que sais-je ?" , P.U.F., Paris, 1971.

16 - BECKER (R.F.), WINDLE (W.F.), BARTH (E.E.), SCHULZ (M.D.). - Fetal swallowing, gastro-intestinal activity and defecation in amnio. - Surg. Gynecol. Obstet. , 1940 , 70 , 603 - 614.

17 - BERNARD (J.), SONTAG (L.W.). - Fetal reactivity to tonal stimulation : A preliminary report. - J. Genet. Psychol. 1947 , 70 , 205 - 210.

18 - BERNHARD (C.G.), KAISER (I.H.), KOLMODIN (G.M.). - On the Development of Cortical Activity in Fetal Sheep. - Acta Physiol. Scand., 1959 , 47 , 333 - 349.

19 - BERNHARD (C.G.), MEYERSON (B.A.), PERSSON (H.E.). - Etudes électrophysiologiques de l'ontogénèse précoce des fonctions réceptrices au sein du cortex sensori-moteur. - Actualités Neurophysiologiques , 1972 , 9 , 119 - 144.

20 - BESSOU (P.) - Physiologie humaine . Le système nerveux. - Villeurbanne : Simep éditions , 1978 - 2 vol.

21 - BICHAT (X.). - Recherches Physiologiques sur la vie et la mort. 5° éd. , revue par F. Magendie. - Paris : Bechet Jeune, Gabon libraires, 1829 , 528 p.

22 - BIRNHOLZ (J.C.), STEPHENS (J.C.), FARIA (M.). - Fetal Movement Patterns : A possible Means of Defining Neurologic Developmental Milestones in Utero. - Am. J. Roentgenol., 1978 , 130 , 537 - 540.

23 - BLAKEMORE (C.), COOPER (G.F.). - Development of the brain depends on the visual environment. - Nature , 1970 , 228 , 477 - 478.

24 - BLOCH (V.), FISHBEIN (W.). - Sleep and psychological functions : memory.-Amsterdam, Elsevier Scientific Pub. Co., 1975.

25 - BLOOM (W.), FAWCETT (D.W.). - A Textbook of Histology. 8° éd. - Philadelphie ; Londres : W.B. Saunders Company , 1962 , 720 p.

26 - BODDY (K.), DAWES (G.S.), ROBINSON (J.S.). - A 24 hour rythm in the foetus. - Foetal and Neonatal Physiology. Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium. - Cambridge : R.S. Comline, K.W. Cross, G.S. Dawes and P.W. Nathanielsz ; Cambridge Univ. Press , 1973 , 63 - 66.

27 - BONARDI (G.). - Rapporti fra lo sviluppo del riflesso di flessione dorsale del capo e lo sviluppo della respirazione nel feto di cavia. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1946 , 22 , 833 - 834.

28 - BRADLEY (R.M.), - Development of the taste bud and gustatory papillae in human fetuses . - Third Symposium on Oral Sensation and Perception. The Mouth of the Infant. - J.F. Bosma Springfield III Thomas , 1972 , 137 - 162.

29 - BRADLEY (R.M.). - Electrophysiological investigations of intravascular taste using perfused rat tongue. - Am. J. Physiol. , 1973 , 224 , 300 - 304.

30 - BRADLEY (R.M.), KIM (Y.H.). - Quantitative morphological changes in epiglottal taste buds over the life span of the sheep. - Ann. Rech. Vét. , 1977 , 8 , 492 - 494.

31 - BRADLEY (R.M.), MISTRETTA (C.M.). - Chorda tympani responses to lingual application of taste stimuli in foetal sheep. - J. Physiol., London , 1971 , 218 , 104.

32 - BRADLEY (R.M.), MISTRETTA (C.M.). - The morphological and functional development of foetal gustatory receptors. - Oral Physiology. - Oxford : N. Emmelin and Y. Zotterman ; Pergamon, 1972 , 239 - 253.

33 - BRADLEY (R.M.), MISTRETTA (C.M.). - Swallowing in Fetal Sheep. - Science, 1973 , 179 , 1016 - 1017.

34 - BRADLEY (R.M.), MISTRETTA (C.M.). - The gustatory sense in foetal sheep during the last third of gestation. - J. Physiol. London, 1973, 231 , 271 - 282.

35 - BRADLEY (R.M.), MISTRETTA (C.M.). - The sense of taste and swallowing activity in foetal sheep. - Foetal and Neonatal Physiology. Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium. - Cambridge : R.S. Comline, K.W. Cross, G.S. Dawes and P.W. Nathanielsz ; Cambridge Univ. Press , 1973 , 77 - 81.

36 - BRADLEY (R.M.), MISTRETTA (C.M.). - Investigations of taste function and swallowing in foetal sheep. - Fourth Symposium on Oral Sensation and Perception : Development in the Foetus and Infant, edité par J.F. Bosma. Bethesda, Md. : Natl. Inst. Health Publ. No 73-546, 1973 , 185 - 205.

37 - BRADLEY (R.M.), MISTRETTA (C.M.). - Fetal Sensory Receptors. - Physiol. Rev. , 1975 , 55 , 352 - 382.

38 - BRADLEY (R.M.), STERN (I.B.). - The development of the human taste bud during the foetal period. - J. Anat., 1967 , 101 , 743 - 752.

39 - BRAEKEVELT (C.R.), HOLLENBERG (M.J.). - The development of the retina of the albino rat. - Am. J. Anat. , 1970 , 127 , 281 - 302.

40 - BREDBERG (G.). - The human cochlea during development and ageing. - J. Laryngol. Otol. , 1967 , 81 , 739 - 758.

41 - BRÜCK (K.). - Temperature regulation in the newborn infant. - Biol. Neonat. , 1961, 3 , 65 - 119.

42 - BRÜCK (K.). - Heat Production and Temperature Regulation. - Physiology of the Perinatal Period. Functional and Biochemical Development in Mammals.-éd. Uwe Stave, New-York : Appleton - Century - Crofts , 1970 , vol. 1, 493 - 557.

43 - CAMPAN (R.). - L'Animal et son Univers. Etude dynamique du comportement. - Toulouse : Privat, Laboratoire de psychophysiologie, Université Paul Sabatier, 1979. - 133 p.

44 - CARMICHAEL (L.). - Onset and early development of behavior. - Carmichael's Manual of Child Psychology. 3° éd. - New-York : P.H. Mussen, Wiley, 1970 , vol. 1 , 447 - 563.

45 - CARMICHAEL (L.) , LEHNER (G.F.J.). - The development of temperature sensitivity during the fetal period. - J. Genet. Psychol. , 1937 , 50 , 217 - 227.

46 - CARMICHAEL (L.), SMYTH (M.F.). - Quantified pressure stimulation and the specificity and generality of response in fetal life. - J. Genet. Psychol. , 1939 , 54 , 425 - 434.

47 - CAUNA (N.), MANNAN (G.). - Development and postnatal changes of digital Pacinian corpuscles (corpuscula lamellosa) in the human hand. - J. Anat. , 1959 , 93 , 271 - 286.

48 - CHODYNICKI (S.). - Embryogenesis of the auditory part of the inner ear in the guinea pig. - Acta Theriologica , 1968 , 13 , 219 - 260.

49 - CONDORELLI (S.), SCARPELLI (E.). - Fetal breathing : Induction in utero and effects of vagotomy and barbiturates. - J. Pediat., 1976 , 88 , 94 - 101.

50 - DALTON (K.J.), DAWES (G.S.), PATRICK (J.E.). - Diurnal, respiratory, and other rythms of fetal heart rate in lambs. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 127 , 414 - 424.

51 - DAVIS (H.). dans WADENBERG (E.). - Prenatal test of hearing. - Acta Oto. Laryngol. Suppl., 1965 , 206, 27 - 32.

52 - DAVIS (P.A.). - Effect of acoustic stimuli on the waking human brain. - J. Neurophysiol., 1939 , 2 , 500 - 514 .

53 - DAWES (G.S.). - Breathing and rapid-eye-movement sleep before birth. - Foetal and Neonatal Physiology. Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium. - Cambridge : R.S. Comline, K.W. Cross, G.S. Dawes and P.W. Nathanielsz ; Cambridge Univ. Press, 1973 , 49 - 62.

54 - DAWES (G.S.), FOX (H.E.), LEDUC (B.M.), LIGGINS (G.C.), RICHARDS (R.T.). - Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. - J. Physiol., London, 1972, 220 , 119 - 143.

55 - DE SNOO (K.). - Das trinkende Kind im Uterus. - Monatsschr. Geburtsh. Gynaekol., 1937, 105 , 88 - 97.

56 - DESOR (J.A.), MALLER (O.), TURNER (R.E.). - Taste in acceptance of sugars by human infants. - J. Comp. Physiol. Psychol., 1973, 84 , 496 - 501.

57 - DOVY (D.). - La Thermométrie, moyen de détection de la souffrance foetale ? - Rev. Fr. Gynecol. Obstet. , 1977, 72 , 813 - 816.

58 - EDWARDS (D.D.A.), EDWARDS (J.S.). - Fetal Movement : Development and Time Course. - Science , 1970, 169 , 95 - 97.

59 - EIDELBERG (E.), KOLMODIN (G.M.), MEYERSON (B.A.). - Ontogenesis of Steady Potential and Direct Cortical Response in Fetal Sheep Brain. - Exptl. Neurol., 1965 , 12 , 198 - 214.

60 - EIDELBERG (E.), KOLMODIN (G.M.), MEYERSON (B.A.). - Effects of Asphyxia on the Cortical Steady Potential in Adult and Fetal Sheep. - Acta Physiol. Scand. 1967, 69 , 257 - 261.

61 - ENGEN (T.), LIPSITT (L.P.), KAYE (H.). - Olfactory responses and adaptation in the human neonate. - J. Comp. Physiol. Psychol., 1963, 56 , 73 - 77.

62 - EVANS (H.E.), SALK (W.O.). - Prenatal development of domestic and laboratory animals. Growth curves, external features and selected references. - Anat. Histol. Embryol. , 1973, 2 , 11 - 45.

63 - FORBES (H.S.), FORBES (H.B.). - Fetal sense reaction : hearing. - J. Comp. Physiol. Psychol., 1927, 7 , 353 - 355.

64 - FRASER (A.F.). - Fetal kinesis and a condition of fetal inertia in equine and bovine subjects. - Applied Animal Ethology, 1977, 3 , 89 - 90.

65 - FRASER (A.F.), HASTIE (H.), CALLICOTT (R.B.), BROWNLIE (S.). - An exploratory ultrasonic study on quantitative foetal kinesis in the horse. - Applied Animal Ethology, 1975, 1 , 395 - 404.

66 - FRASER (A.F.), TERHUNE (M.). - Radiographic studies of postural behavior in the sheep fetus. - Applied Animal Ethology, 1977, 3 , 221 - 234.

67 - GOODLIN (R.C.), SCHMIDT (W.). - Human fetal arousal levels as indicated by heart rate recordings. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1972, 114 , 613 - 621.

68 - GOUDOT-PERROT (A.). - Les Organes des Sens. Collection "Que sais-je ?", P.U.F., Paris, 1973.

69 - GRANIER (M.). - Mouvements respiratoires chez le foetus in utero. - Lyon Méd., 1975, 234 , 725 - 729.

70 - GRIMWADE (J.C.), WALKER (D.W.), BARTLETT (M.), GORDON (S.) WOOD (C.). - Human fetal heart rate change and movement in response to sound and vibration. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1971 , 109 , 86 - 90.

71 - HELLMAN (L.M.), JOHNSON (H.L), TOLLES (W.E.), JONES (E.H.). - Some factors affecting the fetal heart rate. - Am. J. Obstet. Gynecol. , 1961, 82 , 1055 - 1063.

72 - HENNEVIN (E.), LECONTE (P.). - La fonction du sommeil paradoxal : faits et hypothèses. 1 vol., P.U.F., 1971.

73 - HENNEVIN (E.), LECONTE (P.). - Theoretical review : étude des relations entre le sommeil paradoxal et les processus d'acquisition. - Physiol. Behav., 1977, 18 , 307 - 319.

74 - HENSEL (H.). - Electrophysiology of cutaneous thermoreceptors. - The Skin Senses, éd. par D.R. Kenshalo. Springfield, III. : Thomas, 1968, 384 - 399.

75 - HENSEL (H.). - Cutaneous thermoreceptors. - Handbook of Sensory Physiology. Somatosensory System. - Heidelberg ; Berlin ; New-York : A. Iggo : Springer-Verlag, 1973, 79 - 110.

76 - HENSEL (H.). - Neural processes in thermoregulation. Physiol. Rev., 1973 , 53 , 948 - 1017.

77 - HEWER (E.E.). - The development of nerves endings in the human fetus. - J. Anat. 1935, 69 , 369 - 379.

78 - HIGGINBOTTOM (J.), BAGGNAL (K.M.), HARRIS (P.F.), SLATER (J.H.) PORTER (G.A.). - Ultrasound monitoring of fetal movements. - Lancet, 1976, 1(7962), 719 - 721.

79 - HINDS (J.W.). - Early Neuron Differentiation in the Mouse Olfactory Bulb. I. Light microscopy. - J. Comp. Neurol. , 1972, 146 233 - 252.

80 - HOGG (I.D.). - Sensory nerves and associated structures in the skin of human fetuses of 8 to 14 weeks of menstrual age correlated with functional capability. - J. Comp. Neurol. , 1941 , 75 , 371 - 410.

31 - HOLLENBERG (M.J.), SPIRA (A.W.). - Human retinal development : ultrastructure of the outer retina. - Am. J. Anat. 1973 , 137 , 357 - 386.

32 - HOOKER (D.). - The Prenatal Origin of Behavior. - New-York : Hafner, 1969.

33 - HRBEK (A.), KARLSSON (K.), KJELLMER (I.), OLSSON (T.), RIHA (M.). - Cerebral Reactions during Intrauterine Asphyxia in the Sheep. II : Evoked Electroencephalogram Responses. - Pediat. Res., 1974, 8 , 58 - 63.

34 - HUMPHREY (T.). - The Development of Trigeminal Nerve Fibers to the Oral Mucosa, Compared with their Development to Cutaneous Surfaces. - J. Comp. Neurol. , 1966, 126 , 91 - 108.

35 - HUMPHREY (T.). - Reflex activity in the oral and facial area of the human fetus. - Second Symposium on Oral Sensation and Perception. - éd. par J.F. Bosma. Springfield , III : Thomas, 1969 , 195 - 223.

36 - HUMPHREY (T.). - Function of the Nervous System During Prenatal Life. - Physiology of the Perinatal Period. Functional and Biochemical Development in Mammals. Neuromuscular system. - New-York : Uwe Stave , Appleton - Century - Crofts , 1970 , vol II , 751 - 796.

37 - IGGO (A.). - The significance of the terminal structure of afferent nerve fibers. - Olfaction and Taste. - New-York : Y. Zotterman, Pergamon, 1963, 149 - 150.

38 - JACOBSON (M.). - Developmental Neurobiology. - New-York : Holt, Rhinehart, Winston, 1970.

89 - JEANNEROD (M.). - Les mouvements du foetus pendant le sommeil de la mère. - C. R. Soc. Biol. Paris, 1969 , 163 , 1843 - 184

90 - JOHANSSON (B.), WEDENBERG (E.), WESTIN (B.). - Measurement of tone response by the human foetus. - Acta Oto. Laryngol., 196 57 , 188 - 192.

91 - JOST (R.G.), QUILLIGAN (E.J.), YEH (S.Y.), ANDERSON (G.G.). - Intrauterine electroencephalogram of the sheep fetus. - Am. J. Obstet. Gynecol. , 1972, 114 , 535 - 539.

92 - JOUPPILA, PENTTI. - Fetal movements diagnosed by ultrasound ir early pregnancy. - Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1976, 55 , 131 - 135.

93 - JOUVET-MOUNIER (D.). - Ontogénèse des états de vigilance chez quelques mammifères. - Thèse Doct. Sci. , Lyon, 1968.

94 - JOUVET-MOUNIER (D.), ASTIC (L.), LACOTE (D.). - Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat and guinea pig during the firs postnatal month. - Dev. Psychobiology, 1970, 2 , 216 - 239.

95 - KARE (M.). - Comparative study of taste. - Handbook of Sensory Physiology. Chemical Senses. Taste. Vol. IV, Berlin ; Heidelbe New-York : A. Iggo ; Springer-Verlag, 1971, 278 - 292.

96 - KEEFE (J.R.), ORDY (J.M.), SAMORAJSKI (T.). - Prenatal develop ment of the retina in a diurnal primate (Macaca mulatta). - Anat. Record, 1966, 154 , 759 - 784.

97 - LIGGINS (G.C.). - The fetus and birth. - Reproduction in Mammals. Embryonic and Fetal Development. - Cambridge : C.R. Austin et R.V. Short : Cambridge Univ. Press, 1972, vol.2 , 72 - 109.

98 - LILEY (A.W.). - Disorders of amniotic fluid. Pathophysiology of gestation. Fetal-Placental Disorders. - New-York : N.S. Assali ; Academic , 1972 , vol. II, 157 - 206.

99 - LOCKE (J.). - Essay concerning human understanding (1690). - Philadelphie : Kay et Troutman, 1849.

100 - MALONEY (J.E.), BAIRD (J.), BRODECKY (V.), DIXON (J.). - A technique for the direct observation of the unanesthezied fetal sheep. - Am. J. Obstet. Gynecol. , 1978, 131 , 281 - 285.

101 - MANN (I.). - The Development of the Human Eye. 3° éd. - Londres : Brit. Med. Ass., 1964.

102 - MANN (L.I.), DUCHIN (S.), WEISS (R.R.). - Fetal EEG sleep stages and physiologic variability. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1974, 119 , 533 - 538.

103 - MARTY (R.), SCHERRER (J.). - Critères de maturation des systèmes afférents corticaux. - Progress in Brain Research. Growth and Maturation of the Brain. - Amsterdam : D.P. Purpura et J.P. Schadé ; Elsevier, 1964, vol.4 , 222 - 234.

104 - MELLOR (D.J.), SLATER (J.S.). - Daily changes in amniotic and allantoic fluid during the last three months of pregnancy in conscious, unstressed ewes, with catheters in their foetal fluid sacs. - J. Physiol. , London, 1971, 217 , 573 - 604.

105 - MEYERSON (B.A.), PERSSON (H.E.) ; - Evoked Unitary and Gross Electric Activity in the Cerebral Cortex in Early Prenatal Ontogeny. - Nature, 1969, 221 , 1248 - 1249.

106 - MIKAELIAN (D.), RUBEN (R.J.). - Development of hearing in the normal CBA-J Mouse : correlation of physiological observations with behavioral responses with cochlear anatomy. - Acta Oto. Laryngol. , 1965, 59 , 451 - 461.

107 - MISTRETTA (C.M.), BRADLEY (R.M.). - Taste and Swallowing in utero ; A Discussion of Fetal Sensory Function. - British Medical Bulletin, 1975, 31, 80 - 84.

108 - MISTRETTA (C.M.), BRADLEY (R.M.). - Maturation of CNS taste responses during fetal development. — Ann. Rech. Vét. , 1977, 8 , 495 - 496.

109 - MOLLIVER (M.E.). - An ontegenic study of evoked somesthesic cortical responses in the sheep. - Progress in Brain Research. Developmental Neurology. - New-York : C.G. Bernhard et J.P. Schadé ; Elsevier , 1967, vol. 26 , 78 - 91.

110 - MONOD (N.), DREYFUS-BRISAC (C.). - Les premières étapes de l'organisation du sommeil chez le prématuré et le nouveau-né à terme, dans : Le sommeil de nuit normal et pathologique. Etudes électroencéphalographiques. Société d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie clinique de langue française. - Paris : Masson et Cie , 1965, 116 - 148.

111 - MORISHIMA (H.O.), PEDERSEN (H.), FINSTER (M.) - The influence of maternal psychological stress on the fetus. - Am. J. Obstet Gynecol. , 1978, 131 , 286 - 290.

12 - MOTTE (P.A.). - La vision du chat. - Th. Doct. Vét. Toulouse, 1978.

13 - MOURET (J.). - Les mouvements oculaires au cours du sommeil paradoxal. - recherches sur leur nature et leurs mécanismes chez le chat et chez l'homme. - Th. Doct. Méd., Lyon, 1964.

14 - MURPHY (K.P.), SMYTH (C.N.). - Response of foetus to auditory stimulation. Lancet, 1962, 1 , 972 - 973.

15 - MYSLIVECEK (J.). - L'activation des différents niveaux du système visuel et auditif au cours de l'ontogénèse. - Actualités Neurophysiologiques, 1972, 9 , 145 - 164.

16 - NAKAI (Y.). - An electron microscopic study of the human fetus cochlea. - Pract. Oto-Rhino-Laryngol. , 1970, 32 , 257 - 267.

17 - NAKAI (Y.), HILDING (D.). - Cochlear development. Some electron microscopic observations of maturation of hair cells spinal ganglion and Reissner's membrane. - Acta Oto. Laryngol., 1968, 66, 369 - 385.

18 - NARAYANAN (C.H.), FOX (M.W.), HAMBURGER (V.). - Prenatal development of spontaneous and evoked activity in the rat (Rattus norvegicus albinus). - Behaviour, 1971, 40 , 100 - 134.

19 - NAUTA (W.), FEIRTAG (M.). - L'organisation du Cerveau. - Pour la Science, 1979, 25 , 51 - 64.

20 - NOELL (W.K.). - Differentiation, metabolic organization and viability of the visual cell. - Arch. Ophtalmol., 1958, 60 , 702 - 733.

121 - ORMEROD (F.C.). - The pathology of congenital deafness in the child. dans : The Modern Educational Treatment of Deafness. - Manchester Univ. Press, Sir A. Ewing, 1960, 8/1 - 8/5.

122 - PARRY (H.B.). - Degenerations of the dog retina. I. Structure and development of the retina of the normal dog. - Brit. J. Ophtalmol., 1953, 37 , 385 - 404.

123 - PASSOUANT (P.), CADILHAC (J.), DELANGE (M.), CALLAMAND (M.), EL KASSABGUI (M.). - Age et sommeil de nuit. Variations électrocliniques du sommeil de la naissance à l'extrême vieillesse, dans : Le sommeil de nuit normal et pathologique. Etude électroencéphalographiques. Société d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie clinique de langue française. - Paris : Masson et Cie, 1965, 87 - 113.

124 - PATRICK (J.), FETHERSTON (W.), VICK (H.), VOEGELIN (R.). - Human fetal breathing movements and gross fetal body movements at weeks 34 to 35 of gestation. - Am. J. Obstet. Gynecol. , 1978, 130 , 693 - 699.

125 - PAVAUX (C.). - Atlas d'anatomie de l'Oeil. - Chaire d'Anatomie Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 1978.

126 - PAVAUX (C.). - Atlas d'anatomie de l'Oreille. - Chaire d'Anatomie : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse , 1978.

127 - PEARSON (A.A.). - The development of the olfactory nerve in man. - J. Comp. Neurol., 1941, 75 , 199 - 207.

128 - PEARSON (A.A.). - The development of the olfactory nerve, the nervus terminalis, and the vomeronasal nerve in man. - Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. , 1942, 51 , 317 - 332.

129 - PEI (Y.F.), RHODIN (J.A.G.). - The Prenatal Development of the Mouse Eye. - Anat. Rec., 1970, 168 , 105 - 126.

130 - PEIPER (A.). - Sinnesempfindungen des Kindes vor seiner Geburt. - Monatsschr. Kinderheilk., 1925, 29 , 236 - 241.

131 - PEREZ (R.M.), PEREZ (A.P.R.). - L'évolution des terminaisons nerveuses de la peau humaine. - Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid , 1932, 28 , 61 - 73.

132 - PERSSON (H.E.). - Functional development in the somatosensory cortex of foetal sheep, dans : Foetal and Neonatal Physiology, Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium, - Cambridge : R.S. Comline, K.W. Cross, G.S. Dawes, P.W. Nathanielsz : Cambridge Univ. Press , 1973, 20 - 27.

133 - PERSSON (H.E.), STENBERG (D.). - Early Prenatal Development of Cortical Surface Responses to Visual Stimuli in Sheep. - Exptl. Neurol., 1972 , 37 ,1199 - 208.

134 - PLOSS (H.), BARTELS (M.). - Das Weib in der Natur und Völkerkunde. - 11° éd. - Berlin : Neufeld, 1927, 3 vol.

135 - PREYER (W.). - Embryonic motility and sensitivity (Spezielle Physiologie des Embryo). - Monograph. Soc. Res . Child Develop. , 1937, 2 , 1 - 115.

136 - PUJOL (R.). - Maturation postnatale du système auditif chez le chat. Etude fonctionnelle et structurale. - Th. Doct. Sci. Montpellier, 1971.

137 - RAKHAWY (M.T.E.), BOURNE (G.H.). - The histochemistry of the human foetal tongue. - Acta Anat. , 1964, 56 , 93 - 102.

138 - RANEY (E.T.), CARMICHAEL (L.). - Localizing responses to tactua stimuli in the fetal rat in relation to the psychological problem of space perception. - J. Genet. Psychol., 1934, 45 , 3 - 21.

139 - RANKIN (J.H.G.), GRESHAM (E.L.), BATTAGLIA (F.C.), MAKOWSKI (E.L.), MESCHIA (G.). - Measurement of fetal renal inulin clearance in a chronic sheep preparation. - J. Appl. Physiol., 1972, 32 , 129 - 133.

140 - RAWDON-SMITH (A.F.), CARMICHAEL (L.), WELLMAN (B.). - Electrical responses from the cochlea of the fetal guinea pig - J. Exptl. Psychol. , 1938, 23 , 531 - 535.

141 - ROMAND (R.), GRANIER (M.R.), PUJOL (R.). - Potentiels cochléaires chez le Cobaye dans la période prénatale. - J. Physiol. Paris, 1971, 63 , 280A - 281A.

142 - ROSE (G.H.). - The Development of Visualy Evoked Electrocortical Responses in the Rat. - Develop. Psychobiol. , 1968, 1 , 35 - 40.

143 - ROSE (G.H.), LINDSLEY (D.B.). - Visually Evoked Electrocortical Responses in Kittens : Development of Specific and Nonspecific Systems. - Science, 1965, 148 , 1244 - 1246.

144 - ROSE (J.E.), ADRIAN (H.), SANTIBANEZ (G.). - Electrical signs of maturation in the auditory system of the kitten. - Acta Neurol. Latino-Amer., 1957, 3, 133 - 143.

145 - RUCKEBUSCH (Y.). - Activité électro-corticale chez le foetus de la brebis (Ovis aries) et de la vache (Bos taurus). Rev. Méd. Vét., 1971, 34, 483 - 510.

146 - RUCKEBUSCH (Y.). - Development of sleep and wakefulness in the foetal lamb. - Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1972, 32 , 119 - 128.

147 - RUCKEBUSCH (Y.). - Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique animales. - Paris : Maloine S.A., 1977, 424 p.

148 - RUCKEBUSCH (Y.), BUENO (L.). - Passage transplacentaire de neuroleptiques chez le foetus ovin : Ripostes éléctrocorticales et cardiaques. in Colloques de l'INSERM. Pharmacologie du développement. n° 89 - 1979 , 279 - 286.

149 - RUCKEBUSCH (Y.), GAUJOUX (M.). - Evolution périnatale des cycles de sommeil chez l'agneau. - C.R. Acad. Sc. Paris, série D, 1976, 282 , 871 - 874.

150 - RUCKEBUSCH (Y.), GAUJOUX (M.), EGHBALI (B.). - Sleep cycles and kinesis in the foetal lamb. - Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. , 1977, 42 , 226 - 227.

151 - RUCKEBUSCH (Y.), TOUTAIN (P.L.). - L'autonomie foetale. - Rev. Méd. Vét. ,1976, 127 , 729 - 742.

152 - SADOVSKY (E.), POLISHUK (W.Z.). - Fetal Movements in Utero. (Nature, Assessment, Prognostic Value, Timing of Delivery). - Obstet. Gynecol., 1977, 50 , 49 - 55.

153 - SAKABE (N.), ARAYAMA (T.), SUZUKI (T.). - Human fetal evoked response to acoustic stimulation. - Acta Oto. Laryngol. Suppl. 1969 , 252 , 29 - 36.

154 - SALK (L.). - Mother's Heartbeat as an imprinting stimulus.- Trans. N.Y. Acad. Sci., 1962 , 24 , 753 - 763.

155 - SAXOD (R.). - Development of cutaneous sensory receptors in Birds. - Handbook of Sensory Physiology. Development of Sensory Systems. - Berlin ; Heidelberg ; New-York : Marcus Jacobson Springer Verlag. 1978, 337 - 417.

156 - SCHAEFFER (R.G.), SIKES (J.D.). - Discrimination learning in dairy calves. - J. Dairy Sci. , 1971, 54 , 893 - 896.

157 - SCHERRER (J.). - Electrophysiological aspects of cortical development. - Progress in Brain Research, Brain Reflexes. - Amsterdam : Elsevier, E.A. Asratyan, 1968, vol. 22 , 480 - 489.

158 - SCIBETTA (J.J.), ROSEN (M.G.). - Response Evoked by Sound in the Fetal Guinea Pig. - Obstet. Gynecol. , 1969 , 33 , 830 - 836.

159 - SCIBETTA (J.J.), ROSEN (M.G.), HOCHBERG (C.J.), CHIK (L.). - Human fetal brain response to sound during labor. -Am. J. Obstet. Gynecol. , 1971 , 109 , 82 - 85.

160 - SEDLACEK (J.). - Cortical responses to visual stimulation in the developing guinea pig during the prenatal and perinatal period. - Physiol. Bohemoslov. , 1971 , 20 , 213 - 220.

161 - SEDLACEK (J.). - Foetal and Neonatal Development of Evoked Responses in Guinea-Pig Auditory Cortex. - Physiol. Bohemoslov. , 1976, 25 , 13 - 21.

162 - SHER (A.E.). - The embryonic and postnatal development of the inner ear of the mouse. - Acta Oto. Laryngol. Suppl., 1971 , 285 , 1 - 77.

163 - SMYTH (C.N.). - Exploratory methods for testing the integrity of the foetus and neonate. - J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonwealth. , 1965 , 72 , 920 - 925.

164 - SONTAG (L.W.), WALLACE (R.F.). - Changes in the rate of the human fetal heart in response to vibratory stimuli. - Am. J. Diseases Children., 1936, 51 , 583 - 589.

165 - SPIRA (A.W.), HOLLENBERG (M.J.). - Human retinal development : Ultrastructure of the inner retinal layers. - Develop. Biol., 1973, 31 , 1 - 21.

166 - SZYMONOWICZ (W.). - Uber die Entwicklung der Nervenendigungen in der Haut des Menschen. - Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat., 1933, 19 , 356 - 382.

167 - TANAKA (Y.), ARAYAMA (T.). - Fetal Responses to Acoustic Stimuli. - Pract. Oto. Rhino-Laryngol. , 1969, 31 , 269 - 273.

168 - TAVERNE (M.A.M.), VAN der WEYDEN (G.C.), FONTIJNE (P.), ELLENDORFF (F.), NAAKTGEBOREN (C.), SMIDT (D.). - Uterine Position and Presentation of Minipig - Fetuses and their Order and Presentation at Birth. - Am. J. Vet. Res., 1977, 38 , 1761 - 1764.

169 - TCHOBROUTSKY (C.). - Le premier cri - La Recherche, 1975, 6 , 933 - 938.

170 - TIMOR-TRITSCH (I.), ZADOR (I.), HERTZ (R.H.), ROSEN (M.G.). - Classification of human fetal movement. - Am. J. Obstet. Gynecol. , 1976, 126 , 70 - 77.

171 - TITOVA (L.K.). - Development of Receptor Structures in the Inner Ear of Vertebrates. Washington, D.C. : Natl. Aeronaut. Admin. Tech. Transl., NASA TT F - 615, 1970.

172 - TUCKER (D.). - Physical variables in the olfactory stimulation process. - J. Gen. Physiol. , 1963, 46 , 453 - 489.

173 - TUCKERMAN (F.). - Further observations on the development of the taste organs in man. - J. Anat., 1890, 24 , 130 - 131.

174 - VECCHIETTI (G.). - Reattivita fetale alla stimulazione sonora. - Attual. Ostet. Ginecol. , 1977, 23 , 222 - 237.

175 - VERLEY (R.), GARMA (L.). - The Criteria of Sleep Stages during Ontogeny in different Animal Species. - Experimental Study of Human Sleep : Methodological Problems. - Amsterdam : Drs. G.C. Lairy et P. Salzarulo, Elsevier Scientific Publishing Company, 1975.

176 - de VINCI (L.) - Disegni anatomici dalla Biblioteca Reale di Windsor. - Florence : Palazzo Vecchio, 1979, 159 p.

177 - WALKER (D.), GRIMWADE (J.), WOOD (G.). - Intrauterine noise : A component of the fetal environment. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1971 , 109 , 91 - 95.

178 - WATANABE (K.), IWASE (K.), HARA (K.). - Visual evoked responses during sleep and wakefulness in pre-term infants. - Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1973, 34 , 571 - 577.

179 - WINDLE (W.F.), GRIFFIN (A.M.). - Observations on embryonic and fetal movements of the cat. - J. Comp. Neurol. - 1931 , 52 , 188 - 149.

180 - WOOD (C.). - Weightlessness : its implication for the human fetus. - J. Obstet. Brit. Commonwealth. , 1970, 77 , 333 - 336.